

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGIA



**Incidencia de osteonecrosis de los maxilares
inducido por bifosfonatos
post tratamiento implantológico**

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
Richard Williams Jaramillo Domínguez

Director:
Dr. Alfonso Vidal Marcos

Madrid, 2013

*Dedicada a mi madre, a mis hijos y a
mi amada esposa.*

INDICE

1. INTRODUCCION.....	5
1.1 Bifosfonatos	8
1.1.1 Mecanismos de acción de los bifosfonatos	9
1.2 Osteoporosis.....	9
1.2.1 Bifosfonatos orales en el tratamiento de la osteoporosis.....	12
1.2.2 Modo de administración	13
1.2.3 Efectos secundarios.....	14
1.2.4 Tratamientos combinados	15
1.2.5 Bifosfonatos intravenosos	15
1.3 Necrosis Ósea	21
1.3.1 Frecuencia y etiología	24
1.3.2 Patología y patogenia	25
1.3.3 Criterios clínicos.....	30
1.3.4 Prevención de la patología.....	31
1.3.5 Tratamiento de la patología instaurada	35
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	74
2.1 Hipótesis del trabajo	75
2.2 Objetivos.....	75
3. MATERIAL Y MÉTODO	77
3.1 Material.....	78
3.1.1 Material Clínico	78
3.1.2 Criterios de inclusión y exclusión	78
3.1.3 Metodología del trabajo.....	79
3.1.4 Material Bibliográfico.....	81
3.2 Caracteres estudiados	81

3.3 Método de nuestro estudio.....	82
4. RESULTADOS	83
4.1 Evaluación Clínica	84
4.2 Evaluación radiográfica.....	85
4.3 Análisis estadístico	86
5. DISCUSION.....	96
6. CONCLUSIONES	112
7. RECOMENDACIONES	114
8. ANEXOS.....	117
8.1 Consentimiento informado para la realización de implantes osteointegrados.....	118
8.2 Consentimiento informado para la realización de la cirugía oral.....	121
9. BIBLIOGRAFÍA.....	123

1.INTRODUCCION

El registro de la aparición de necrosis relacionada con bifosfonatos se remonta al siglo XIX (1833), en trabajadores en contacto con fósforo blanco en la fabricación de cerillas. En ellos, aparecían deformidades en la cara, siendo considerada una enfermedad profesional muy severa, que llevó al suicidio o síndrome depresivo en algunos de los pacientes.

El primer grupo de casos, que comprendía 22 pacientes, fue notificado en Viena en el año de 1845. Los pacientes referían una exposición media de 5 años, aunque se presentaron también casos de solo meses.

Las lesiones aparecían en la mandíbula en un 60% de los casos, registrándose el antecedente de caries dental como requisito previo. En un 20% de los pacientes el desenlace fue fatal falleciendo por septicemia o meningitis¹.

Existen casos espontáneos de osteonecrosis de los maxilares aunque típicamente comienza con una alveolitis post-exodoncia, refractaria al tratamiento, que progresa hacia una osteomielitis, con secuestros óseos, exposición ósea, inflamación y supuración. Con frecuencia, se realizan biopsias para descartar metástasis óseas mandibulares o tumores maxilares óseos primarios. Al intentar cubrir esas áreas se fracasa, aunque se haya llevado a cabo una meticulosa regularización o resección ósea, y cierre con colgajos mucosos locales. Clínica y radiológicamente, las lesiones son similares a la osteoradionecrosis, con secuestros (formados espontáneamente o tras procedimientos invasivos) que pueden complicarse con infecciones secundarias.

Los Bifosfonatos, erróneamente llamados *difosfonatos* en el pasado², son análogos del pirofosfato en los que un átomo de carbono sustituye al oxígeno entre los dos fosfatos, variando las cadenas laterales. Presentan una gran afinidad por los cristales de hidroxipatita e inhiben la resorción ósea.

Son conocidas la eficacia y la potencia de los bifosfonatos, que por otra parte, son bien tolerados en general, siendo relativamente rara la aparición de efectos

secundarios de relevancia. Esta última característica se debe al depósito de bifosfonatos en el tejido óseo, donde su vida media es larga con relación al tiempo que permanecen en el torrente sanguíneo. Estas cualidades hacen de los bifosfonatos unos eficaces fármacos, de manejo habitualmente seguro.

Paralelamente al incremento en el uso de estos compuestos, se están documentando casos de osteonecrosis mandibular y en menor medida maxilar, asociados al tratamiento con cierto tipo de bifosfonatos, los aminobifosfonatos (pamidronato disódico-Aredia®, ácido zoledrónico-Zometa®) especialmente en pacientes oncológicos en estadio avanzado.

La patogenia de los aminobifosfonatos radica en la interrupción de la actividad remodeladora osteoclástica y del recambio (turnover) celular óseo, agravada por una insuficiencia vascular localizada como consecuencia de cambios isquémicos. Esta inhibición es parcial en el caso de bifosfonatos orales, produciéndose osteonecrosis; raramente y sólo en casos de altas dosis acumuladas tras largos periodos de tiempo; si se administran vía intravenosa, la inhibición osteoclástica es irreversible, produciéndose su apoptosis.

Esta entidad es característica del hueso maxilar o mandibular; estos fármacos tienen afinidad por él debido a su aporte vascular profuso y a su elevado recambio celular (hay gran actividad de remodelación ósea alrededor del ligamento periodontal).

Otros factores incluyen el escaso espesor de la mucosa maxilar-mandibular y la frecuente "agresión" a la que se ve sometido el hueso en forma de procedimientos quirúrgicos u odontológicos invasivos.

Se citan a los pacientes que recibían bifosfonatos, por vía oral e intravenoso, estos pacientes fueron seleccionados teniendo como requisitos ser mayores de 35 años, debido a que es una población que utiliza estos fármacos ya sea por padecer de osteoporosis, cáncer de mama o de próstata, entre otros; así como la relación estadística por la falta de piezas dentales que los predisponen a ser

tratados con implantes dentales; entre el período de enero de 2005 y octubre de 2012³.

Los bifosfonatos VO están indicados principalmente, para el tratamiento de la osteoporosis^{4,5} la cual, puede estar presente en el contexto de otras enfermedades, como enfermedad intestinal inflamatoria, o cirrosis biliar primaria; como resultado del uso de otros fármacos, principalmente esteroides⁶ o como consecuencia de la menopausia.

Independientemente de su etiología, los bifosfonatos, junto al calcio y la vitamina D, juegan un papel fundamental en el tratamiento de la osteoporosis y también en la osteopenia. Además, son utilizados para tratar condiciones menos frecuentes, como la enfermedad de Paget⁷ y osteogénesis imperfecta⁸.

1.1 Bifosfonatos

Los bifosfonatos son un tipo de medicamento utilizado para la prevención y el tratamiento de enfermedades con reabsorción ósea, como la osteoporosis y el cáncer con metástasis ósea, sea éste con o sin hipercalcemia, asociadas al cáncer de mama y de próstata. También se prescriben en la enfermedad de Paget y en otras alteraciones que provocan fragilidad ósea, como la enfermedad renal crónica tratada con diálisis. Aunque son muy eficaces, en los últimos años se ha constatado un aumento en el número de casos clínicos en los que el uso de los bifosfonatos se relaciona con la osteonecrosis de los maxilares; por ello, el odontólogo debe de estar muy alerta sobre las posibles complicaciones en los pacientes que los toman.

En este sentido, será fundamental la colaboración con el oncólogo y el cirujano maxilofacial, para aquellos pacientes en tratamiento con bifosfonatos, y tomar las medidas necesarias para la prevención de la osteonecrosis, tales como el control de caries, el empleo de prótesis atraumáticas en la zona lingual y evitar los tratamientos periodontales invasivos e implantes.

1.1.1 Mecanismos de acción de los bifosfonatos

Los bifosfonatos, en particular el alendronato y el risedronato, son los únicos agentes no hormonales que han demostrado reducir las fracturas vertebrales y las periféricas. Los bifosfonatos reducen el recambio óseo disminuyendo el número de lugares de remodelado activo donde tiene lugar la resorción excesiva. Los principales mecanismos de acción son:

- Los bifosfonatos más antiguos y menos potentes, como el etidronato y el clodronato, son captados por los osteoclastos y convertidos en análogos tóxicos de ATP.
- Los bifosfonatos más potentes actúan inhibiendo la farnesildifosfato sintasa, una enzima de la vía de síntesis del colesterol a partir del mevalonato. Estos bifosfonatos contienen nitrógeno y suprimen indirectamente el proceso de geranil-geranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclástica.

1.2 Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad ósea frecuente que afecta tanto a hombres como mujeres, generalmente a medida que envejecen. Afortunadamente, se pueden tomar medidas para reducir el riesgo de sufrir de osteoporosis y evitar las fracturas óseas, a menudo debilitantes, que se producen a raíz de esta enfermedad. Si ya sufre de osteoporosis, existen medicamentos nuevos que desaceleran e incluso detienen su avance.

- La edad no constituye el único factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis. El estilo de vida elegido, determinadas enfermedades e incluso determinados medicamentos pueden dar origen a esta enfermedad.
- Una simple prueba de diagnóstico, conocida como prueba de densidad ósea, puede ofrecer información valiosa sobre la fortaleza de sus huesos.

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa que afecta los huesos, ya que los hace débiles y susceptibles a fracturas. El hueso es tejido vivo que está en estado constante de regeneración, ya que el hueso viejo se elimina (resorción

ósea) y se reemplaza con nuevo (formación ósea). Alrededor de los 35 años, el tejido óseo de la mayoría de las personas comienza a perder gradualmente la fuerza, dado que se modifica el equilibrio entre la resorción ósea y la formación ósea y se pierde más hueso del que se puede reemplazar. En consecuencia, el tejido se vuelve más fino y estructuralmente más frágil⁹.

La enfermedad es “silenciosa” porque no se manifiestan síntomas y el trastorno puede llamar la atención sólo después de fracturarse un hueso. Cuando se padece de osteoporosis, esto puede suceder incluso después de un accidente leve, como una caída. Las fracturas más comunes suceden en la espina dorsal, las muñecas y la cadera. En especial, las fracturas de espina dorsal y cadera pueden producir dolor crónico, incapacidad durante un plazo largo e incluso la muerte. El tratamiento de la osteoporosis se centra, en primer lugar, en la prevención de dichas fracturas.

Muchos factores aumentarán el riesgo de desarrollar osteoporosis y sufrir fracturas. Se pueden modificar algunos de estos factores de riesgo, mientras que otros no. Entre los principales factores de riesgo se encuentran:

Relación de factores de riesgo descritos en para presentar osteoporosis.

- Edad avanzada (aunque comienza alrededor de los 35 años, se acelera después de los 50 años de edad)
- Ascendencia étnica asiática y blanca no hispánica
- Estructura ósea pequeña
- Antecedentes familiares de osteoporosis o fracturas relacionadas con la osteoporosis en padres o hermanos
- Fractura previa después de un traumatismo leve, especialmente después de los 50 años de edad.
- Deficiencia de hormonas sexuales, particularmente deficiencia de estrógeno en mujeres (menopausia, ooforectomía, entre otros) aunque también en hombres
- Anorexia nerviosa
- Tabaquismo
- Abuso de alcohol
- Déficit de ingesta o absorción de calcio y vitamina D
- Vida sedentaria o inmovilidad
- Medicamentos: Medicamentos glucocorticoides como prednisona (<i>Deltasone</i> , <i>Orasone</i> , etc.) o prednisolona (<i>Prelone</i>) (Osteoporosis inducida por glucocorticoides); reemplazo excesivo de la hormona tiroidea; el anticoagulante heparina (<i>Calciparine</i> , <i>Liquaemin</i> , etc.); determinados medicamentos anticonvulsivos como la fenitoína (<i>Dilantin</i>), etc.
- Algunas enfermedades pueden afectar a los huesos, como los trastornos endocrinos (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Cushing, entre otras) y la artritis inflamatoria (artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, etc.)

La osteoporosis es un trastorno que ocasiona fragilidad en los huesos por la pérdida de masa ósea, así como un cambio en la estructura de dicho tejido.

La osteoporosis es más común en mujeres, en personas mayores y de raza blanca caucásica, pero puede manifestarse a cualquier edad, tanto en hombres como en mujeres, y en todos los grupos étnicos. En los Estados Unidos, aproximadamente 8 millones de mujeres y 2 millones de hombres padecen de osteoporosis¹⁰.

Las personas mayores de 50 años tienen un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis y de sufrir fracturas relacionadas con esta enfermedad. En este grupo, una de cada dos mujeres y uno de cada 6 hombres sufrirán una fractura asociada con la osteoporosis en algún momento de su vida. Las personas de raza negra e hispanas también pueden desarrollar osteoporosis y fracturas asociadas, pero tienen menor riesgo en comparación con las personas asiáticas y blancas no hispanas.

Una simple prueba que mide la densidad mineral ósea (DMO) en diversas partes del cuerpo, como la espina dorsal y la cadera, puede determinar si se padece de osteoporosis. La densitometría de energía dual por rayos X (DEXA, por sus siglas en inglés) es la mejor prueba existente para medir la densidad mineral ósea. La prueba es rápida e indolora, similar a la toma de una placa de rayos X, pero con menos radiación. Los resultados de la prueba DEXA se establecen en comparación con la densidad mineral ósea de personas sanas y jóvenes, lo que da una medición denominada puntuación T.

Si la puntuación T es de 2,5 o inferior, se considera que tiene osteoporosis y, por lo tanto, tiene un alto riesgo de sufrir fracturas. Las puntuaciones T entre 1,0 y 2,5 se consideran valores de “osteopenia”. El riesgo de fracturas normalmente es menor en personas con osteopenia en comparación con osteoporosis, pero si la pérdida ósea avanza, el riesgo de fracturas aumenta considerablemente¹¹.

1.2.1 Bifosfonatos orales en el tratamiento de la osteoporosis

La capacidad que tienen los bifosfonatos para inhibir la resorción ósea hace

que sean útiles en el tratamiento de la osteoporosis, en la cual existe un desequilibrio entre los procesos de formación y resorción óseas. Entre los fármacos disponibles en España para la administración por vía oral, el etidronato, el alendronato y el risedronato han demostrado reducir la incidencia de fracturas^{12, 13, 14}. Otros bifosfonatos, como el ibandronato y el pamidronato también disminuyen la frecuencia de fracturas vertebrales aunque los resultados con el clodronato son dudosos¹⁵.

Etidronato.

Fue el primer bifosfonatos comercializado para el tratamiento de la osteoporosis. Induce un aumento de la densidad mineral ósea, tanto en la columna como en la cadera. Se administra en una dosis única de 400 mg/día, en ciclos de 2 semanas, que se repiten cada 3 meses.

Alendronato.

Es el bifosfonatos más estudiado en el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica. Incrementa la densidad mineral ósea en la columna y en la cadera, y reduce la incidencia de fracturas vertebrales y periféricas en torno a un 40-50%. Se administra de manera continua, bien en una dosis diaria de 10 mg, o bien en una dosis semanal única de 70 mg. La administración semanal resulta más cómoda que la diaria y presenta una mejor tolerancia digestiva, siendo los efectos secundarios similares a los observados en los sujetos que reciben placebo.

Risedronato.

Al igual que el alendronato, incrementa la densidad mineral ósea y ha demostrado reducir las fracturas vertebrales y de cadera. El risedronato se puede administrar en una dosis diaria de 5 mg. Risedronato se asocia con menores efectos secundarios digestivos que el alendronato.

1.2.2 Modo de administración

Los bifosfonatos tienen pobre bio-disponibilidad, de manera que se absorbe

sólo una pequeña parte de la dosis administrada. La presencia de alimentos u otros fármacos en el estómago reduce aún más la absorción. Por tanto, es importante administrarlos solos, separados de los alimentos. Idealmente, la administración ha de ser a primera hora de la mañana, tras el período de ayuno nocturno. Se deben ingerir con un volumen suficiente de agua para favorecer su dispersión en el estómago.

Los pacientes deben evitar tomar otros líquidos o alimentos al menos durante la media hora siguiente. Además, se recomienda que no estén en decúbito durante ese período, para evitar el reflujo y la aparición de lesiones esofágicas. Cuando los hábitos de vida del paciente hagan imposible la toma antes del desayuno, se pueden administrar a media mañana o tarde, al menos dos horas después de la ingesta, pero no está firmemente establecido que la bio-disponibilidad alcanzada con esa pauta de administración sea equivalente^{16, 17}.

1.2.3 Efectos secundarios

En general, los bifosfonatos son fármacos bien tolerados cuando se administran correctamente. Los efectos secundarios relacionados con el aparato digestivo alto son los más frecuentes, especialmente usados a diario por VO.

Pueden incrementar ligeramente la frecuencia de erosiones y úlceras gástricas y se han descrito también algunos casos de esofagitis y estenosis esofágicas, al parecer por acción local directa en mucosa. Raramente aparecen otros como la conjuntivitis, escleritis o uveítis^{18, 19, 20}.

La administración continuada de etidronato puede inhibir la mineralización y causar osteomalacia focal, de ahí que se administre de manera intermitente. Los bifosfonatos más modernos carecen de este efecto²¹.

Se ha asociado los bifosfonatos con el osteonecrosis de la mandíbula. El 60% de los casos ocurrieron después de cirugía dental y ahora se aconseja que se

posponga tratamiento hasta después de la operación para evitar la infección.

1.2.4 Tratamientos combinados

Los bifosfonatos se administran casi siempre junto a suplementos de calcio y vitamina D, pues muchos pacientes con osteoporosis presentan deficiencias de estos elementos. La asociación de dos bifosfonatos no está justificada. Sin embargo, en pacientes con formas especialmente graves de osteoporosis, o que sufren nuevas fracturas a pesar de la administración de bifosfonatos, puede intentarse asociarse un bifosfonatos con un fármaco con diferente mecanismo de acción, como los estrógenos o los moduladores de los receptores estrogénicos. El uso combinado de bifosfonatos con estimuladores de la formación ósea, como la parathormona, resultaría teóricamente atractivo. Sin embargo, la administración simultánea de bifosfonatos puede antagonizar los efectos favorables de la parathormona. En consecuencia, en la actualidad no puede recomendarse esa asociación aunque es posible que las pautas secuenciales sean beneficiosas²².

1.2.5. Bifosfonatos intravenosos

Como he mencionado, las principales limitaciones de los bifosfonatos orales son su pobre absorción y sus efectos adversos sobre el tracto digestivo, sobre todo la irritación esofágica. Además, la pauta de administración oral es incómoda para muchos pacientes y se hace imposible llevarla a cabo en enfermos encamados de forma transitoria o prolongada. Por estas razones, es importante disponer de otras vías de administración, especialmente de la vía intravenosa.

Son varios los fármacos de este grupo que se han investigado, en su formulación intravenosa, para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, no existen estudios clínicos que comparen los bifosfonatos intravenosos y los orales, considerando como variable del resultado la reducción del riesgo de fractura¹⁴.

Los efectos secundarios de los bifosfonatos parenterales son los mismos que los de los bifosfonatos orales, exceptuando:

- Efectos derivados de la forma de administración: flebitis.
- Febrícula transitoria y escalofríos: los aminobifosfonatos se asocian con una reacción de fase aguda auto-limitada que disminuye con las siguientes dosis. Se puede evitar pre-medicando con paracetamol, diluyendo el fármaco en un volumen superior o aumentando el tiempo de infusión.
- Síndrome pseudogripal: suele ocurrir en los dos primeros días de la inyección. Cursa con cefalea, artromialgias y malestar general. Suele responder a analgésicos convencionales.
- Hipocalcemia: habitualmente asintomática, ocurre fundamentalmente si se administran dosis altas. Se puede evitar administrando 1 gramo de calcio al día durante los 7-14 días siguientes a la administración del bifosfonatos parenteral.

Cuando se administran bifosfonatos intravenosos debe monitorizarse de forma periódica la creatinina plasmática, ya que puede requerirse un ajuste de la dosis o del intervalo de administración en caso de insuficiencia renal.

Los bifosfonatos son absorbidos, almacenados y excretados sin cambios del cuerpo, su semivida plasmática es corta (entre 20 minutos y 2-3 horas), mientras que en huesos tiene una vida media es muy larga (de meses a años). El 50% del fármaco absorbido se encuentra en el hueso, con una gran afinidad por zonas donde la resorción ósea es rápida. La segunda y tercera generación, de bifosfonatos es significativamente más potente que sus predecesores de primera generación, (etidronato, clodronato y tiludronato). Inhiben la resorción ósea osteoclástica por inhibición, a través de la concentración selectiva en la interfaz de los activos osteoclastos y la resorción de hueso-superficie. El mecanismo específico de esta inhibición es desconocida, pero hay pruebas de varias acciones, incluida la inhibición del

desarrollo de osteoclastos a partir de células precursoras, el aumento de la apoptosis de los osteoclastos, de estimulación de los osteoclastos factor inhibidor, la reducción de la actividad osteoclástica, y baja-regulación de la matriz de metaloproteinasas. La reducción resultante en la actividad osteoclástica reduce la resorción ósea. Los bifosfonatos, son análogos no metabolizados del pirofosfato, con afinidad por el tejido óseo. El zoledronato y el pamidronato inhiben además la neoangiogénesis capilar tumoral^{23, 24}.

Generalmente, están indicados para estabilizar la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (vía oral). La administración intravenosa queda reservada a casos de metástasis óseas (principalmente de mama y próstata) y para corregir la reabsorción ósea o la hipercalcemia moderada-severa en casos de mieloma múltiple. También se recomienda su uso en lesiones osteolíticas causadas por cualquier tumor sólido.

La exposición de hueso necrótico maxilar o mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos se está convirtiendo en un motivo de consulta cada vez más frecuente.

Tratamientos de cirugía en la mandíbula, como la eliminación de las terceras molares o implantes dentales, extracciones o tratamientos quirúrgicos periodontales en intermedios y futuro cerca, en los pacientes que ya están recibiendo bifosfonatos, está totalmente desaconsejada; en este momento debe ser remitido a un odontólogo o cirujano maxilofacial para un examen cuidadoso.

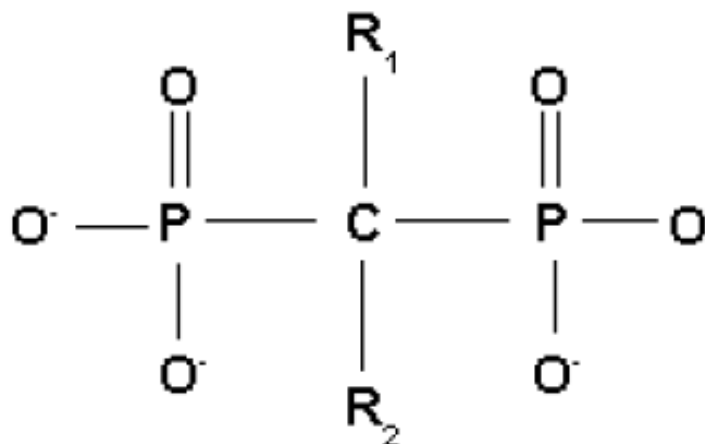
Listado de los bifosfonatos usados en nuestro entorno*

Principio Activo	Nombre Comercial	Vía
Alendronato	Fosamax®, Fosavance® *	VO
Etidronato	Osteum®, Difosfen®	VO
Risedronato	Actonel®, Acrel®	VO
Tiludronato	Skelid®	VO
Zoledronato	Zometa®, Aclasta®	IV
Pamídronato	Acredia®, Linoten®, Pamifos®, Xinsidona®	IV
Ibandronato	Bondronat®	VO, IV
Clodronato	Bonefos®	VO, IV

* Asociación secuencial de alendronato y colecalciferol.

* Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos. Madrid: EINSA 2006.

Bifosfonatos estructura química básica.



Principio activo (nombre comercial)	Dosificación / Forma
Etidronato (Didronel)	200/400 mg comp
Clodronato (Bonefos)	400/800 mg comp 60 mg/ml ampolla
Tiludronato (Skelid)	200 mg comp
Alendronato (Fosamax)	5/10/35/40/70 mg comp 70 mg/75 ml solución oral
Ibandronato (Bonivia)	2,5/150 mg comp 3 mg/3ml viales

Tabla 1. Bifosfonatos orales, nombre comercial y presentación

Principio activo	Nombre comercial	Potencia
Etidronato	Didronel	1x
Clodronato	Bonefos, Loron	10x
Tiludronato	Skelid	10x
Pamidronato	APD, Aredia	100x
Neridronato	Sin marca	100x
Olpadronato	Sin marca	500x
Alendronato	Fosamax	500x
Ibandronato	Bondronat	1000x
Risedronato	Actonel	2000x
Zoledronato	Zometa	10000x

Tabla 2. Potencia de los bifosfonatos.

Contienen nitrógeno (NBPs)	No contienen nitrógeno (Non NBPs)
Alendronato	Clodronato
Ibandronato	Etidronato
Incadronato	Tilendronato
Alpadronato	
Pamidronato	
Risendronato	
Zoledronato	

Tabla 3. Clasificación de bifosfonatos según composición química.

1.3 Necrosis Ósea

La necrosis ósea está representada por una serie de enfermedades que muchas de ellas se denominan por sus epónimos y recibirán el nombre de los primeros que las describieron (Enfermedad de Köhler, König, Perthes, etc.). Van a originar una serie de acontecimientos patológicos que van desde la falta de irrigación sanguínea y necrosis consiguiente, hasta la posterior sustitución por hueso vivo. Se trataría pues de la muerte isquémica de los elementos del hueso y médula ósea.

Durante el siglo XIX se consideraban como de origen séptico debido a la apariencia de secuestro, una vez delimitada la zona avascular, que adquiriría el hueso afectado. Hasta 1960 solamente se conocía la necrosis post-traumática. Hoy día debido a tratamiento prolongado con corticoides es de aparición frecuente^{25, 26}.

Suelen afectarse los extremos epifisarios de los huesos largos (superior femoral, inferior femoral, superior humeral) y con menor frecuencia afecta a los huesos epifisarios de pies o manos (astrágalo, semilunar).

Anatómicamente la epífisis es un estuche formado por una fina lámina de hueso cortical que contiene una red de trabéculas formando un panal que contiene tejido mieloide, médula grasa y una red sinusoidal capilar.

Cuando un hueso sufre la necrosis es el resultado de una reducción u obliteración de la irrigación bien arterial, capilar o sinusoidal y venosa. Puede ser por obstrucción intraluminal, compresión vascular extrínseca o disrupción física de los vasos.

La muerte ósea es debida a la isquemia o mejor a una disparidad entre la necesidad de oxígeno por parte de las células óseas y la necesidad de aporte circulatorio local que requieren sin embargo la obliteración de vasos sanguíneos, es mayor en la osteorradionecrosis^{25, 27}.

Suele observarse en los extremos epifisarios de los huesos (epífisis femoral proximal, epífisis distal del fémur, epífisis humeral, astrágalo) pero también se da en huesos epifisarios carpianos o tarsianos (semilunar, escafoides).

Pueden darse en adultos pero son más frecuentes en los niños por la peculiar distribución vascular epifisaria mientras están presentes los cartílagos de crecimiento.

Relación de factores de riesgo descritos en asociación a ONM.

· Quimioterapia
· Cáncer
· Immunoterapia
· Diabetes mellitus
· Sexo femenino. Estrógenos
· Alteraciones de la coagulación
· Infecciones
· Tabaco
· Factores de riesgo dentales: extracciones dentales, patología periapical, enfermedad periodontal, abscesos dentales, trauma por prótesis, implantes dentarios, exostosis torus, procedimientos quirúrgicos que afecten al hueso, regiones edéntulas, mala higiene.
· Drepanocitosis
· Lupus eritematoso sistémico
· Variaciones en la presión atmosférica
· Hemodiálisis
· Reacciones de hipersensibilidad
· Hipotiroidismo
· Enfermedades de depósito
· Corticoides
· Hipertensión arterial
· Artritis
· Discrasias hemáticas
· Enfermedades vasculares
· Abuso de alcohol
· Malnutrición
· Edad avanzada
· Enfermedad de Gaucher
· Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
· Inactividad crónica
· Hiperlipidemia y embolia grasa

· Osteoporosis
· Daño neurológico

El papel exacto que estos factores juegan en la patogenia del proceso, aún está por establecerse^{28, 29, 30}.

1.3.1 Frecuencia y etiología

Los mecanismos causantes de la osteonecrosis pueden agruparse en cuatro:

1) Interrupción mecánica de los vasos que pueden producirse por una fractura o luxación. Con menos frecuencia puede originarse por fracturas por fatiga.

Los traumatismos son la causa más habitual de necrosis ósea y la localización más frecuente, la epífisis femoral superior por las fracturas del cuello anatómico.

Otras causas traumáticas menos frecuentes pueden ser las luxaciones de cadera y las epifisiolisis de cadera, siendo más frecuente en las formas agudas que en las crónicas.

2) Oclusión de los vasos arteriales que puede ser por trombosis, embolia grasa circulante (por ejemplo la osteonecrosis inducida por corticoides), burbujas de nitrógeno (Enfermedad de los buzos), células con forma anormal (anemia de células falciformes).

3) La lesión o presión sobre la pared de un vaso puede originarse desde la misma pared vascular como es el caso de las vasculitis. Otras veces puede provocarse por radiación.

4) Otras veces la oclusión es a nivel de los vasos venosos de salida de forma que cuando la presión venosa excede a la arterial se ve afectada la circulación hacia las células. Este efecto llamado de tamponamiento puede estar causado por aumento en el número y tamaño de las células de la médula grasa como

ocurre en el alcoholismo, provocándose una esteatosis y la compresión vascular consiguiente. Otras veces será por depósito de sus rancias anómalas como ocurre en la enfermedad de Gaucher o en los tratamientos prolongados con corticoides que pueden provocar anomalía lipídica y compresión además de embolias grasas^{25, 26, 31}.

Principales diferencias entre ONM por BFs Vía Oral e Intravenoso³².

	BFs Intra venoso	BFs Vía Oral
Incidencia	Relativamente frecuente: 0,812%	Muy infrecuente: 0,010,04%
Tiempo de administración	Corto: 9,314,1 meses	Largo: 3,310,2 años
Localización	Mandíbula/maxilar superior /ambos Sectores posteriores	Mayoritariamente en mandíbula Sectores posteriores
Tamaño de exposición	Habitualmente mayor tamaño	Menor tamaño
Antecedente quirúrgico	70% de los casos	50% de los casos
Evolución	Impredecible. Sucesión de estadios	Más favorable

1.3.2 Patología y patogenia

Las alteraciones patológicas de las diferentes fases del proceso se correlacionan bien con los hallazgos radiológicos.

- a. Fase de necrosis.- Normalmente la médula ósea contiene poca agua, sin embargo tras la necrosis se produce aumento de su contenido y este cambio precoz puede ser detectado en una Resonancia Magnética que será el medio diagnóstico más precoz para este tipo de lesiones. Durante los primeros días no hay otros cambios histológicos y los

primeros en sucumbir a la anoxia son los elementos hematopoyéticos de la médula ósea que lo hacen entre 6 y 12 horas tras la isquemia. Irán seguidos por las células óseas (osteocitos, osteoclastos y osteoblastos) que sucumben entre las 12 horas y 2 días. Por último lo hacen las células de la médula grasa que mueren entre los 2 a 5 días de producirse la isquemia.

El hueso durante meses no cambia y no es más duro ni más blando que el hueso normal. El núcleo de osificación epifisario si es un niño, deja de crecer porque no le llega sangre para la osificación endondral. El cartílago articular, nutrido por el líquido sinovial, sigue vivo y continúa creciendo. Durante los próximos meses el núcleo epifisario es más pequeño que el del lado sano, mientras el espacio articular está ensanchado. Durante esta fase, la densidad ósea radiológica del núcleo epifisario no cambia, ya que tanto el depósito de hueso nuevo como la reabsorción están interrumpidas por no poderse realizar sin aporte sanguíneo. La osteoporosis vecina por ser zona vascularizada proporciona el aspecto de incremento relativo de densidad de la cabeza femoral.

El riesgo de fracturas vertebrales clínicas es menor, al cabo de un año de tratamiento con alendronato, o de seis meses de tratamiento con risedronato^{33, 34}.

Las células grasas al necrosarse liberan enzimas lisosómicos que provocan liberación de ácidos grasos que se unen al calcio y provocan su saponificación. También provocan una liberación de agua.

- b. Fase de reparación.- Durante esta fase se realiza el reemplazo del hueso acelular y esto únicamente puede darse si los tejidos viables próximos responden a esta zona isquémica. Cuando el área dañada es pequeña puede no originarse esta respuesta. Cuando se inicia la respuesta de reparación se produce una hiperemia activa y la

proliferación de un tejido conectivo vascular desde los tejidos sanos adyacentes que intentarán realizar la sustitución ósea de forma lenta pero progresiva.

Los vasos crecen hacia el canal medular para revascularizar el hueso esponjoso.

En el hueso cortical el aspecto histológico es el de “conos cortantes de penetración”.

Con estos vasos proliferan células mesenquimales primitivas que se diferencian en osteoblastos y osteoclastos. Estas células depositan tejido osteoide sobre el andamiaje de las trabéculas necróticas. Con ello las trabéculas engruesan y a consecuencia de lo cual la densidad ósea aumenta. A esto puede contribuir la calcificación que puede producirse en la médula ósea necrótica. Los osteoclastos reabsorben el hueso necrótico solamente tras el inicio de la invasión vascular. La reabsorción continúa hasta que la mayor parte del hueso muerto haya desaparecido. Entonces los osteoblastos inician el proceso de reemplazo.

En el adulto el hueso necrótico central raramente es reabsorbido y reemplazado por hueso vivo. En esta fase el hueso tiene cierta plasticidad biológica siendo moldeable a una forma normal o anómala según las fuerzas a que esté sometido. La reabsorción debilita el hueso en zonas epifisarias de carga y explica las fracturas subcondrales que pueden aparecer tras 18 a 24 meses de iniciarse la necrosis al elevar el stress de cizallamiento al transmitirse la carga por estas zonas debilitadas y sin capacidad de reparación.

Esta línea de fractura, radiológicamente conocida por signo crescente o de Waldeström cuando se localiza en la epífisis femoral o signo de Hawkins cuando lo hace en el astrágalo. Se extiende a lo largo de la región subcondral paralela al cartílago articular. Este signo es patognomónico de la osteonecrosis y se aprecia antes de que tenga lugar el colapso del cartílago articular.

Durante esta fase aparece derrame articular y engrosamiento sinovial que son la causa del dolor y la limitación del movimiento.

La combinación del depósito óseo con la reabsorción hace que radiológicamente pueda verse la epífisis fragmentada. Durante esta fase fuerzas excesivas o anómalas pueden causar una deformidad progresiva.

Exposición de hueso necrótico mandibular en el área en que se realizó la extracción



Osteonecrosis maxilar bilateral post-exodoncia.



OPG de la paciente, mostrando áreas de irregularidad ósea alveolar a nivel bimaxilar, donde fueron practicadas las exodoncias.



Es indiscutible el valor de los bifosfonatos en pacientes oncológicos con metástasis óseas; aumentan la supervivencia y reducen las complicaciones esqueléticas y el dolor asociado a las mismas, mejorando su calidad de vida.

Esta "epidemia" de osteonecrosis maxilar o mandibular por bifosfonatos ha generado confusión debido a la dificultad para curar por completo la enfermedad. En el año 2004 un panel de expertos en la enfermedad, se reunieron ante la creciente incidencia de casos y publicaron una serie de recomendaciones³⁵, mejoradas en el 2008 por la SECOM con el objeto de diferenciar la osteonecrosis de los maxilares en relación con bifosfonatos

(OMRB) de otras patologías que cursen con exposiciones óseas y retrasos en la cicatrización de los procesos alveolares, se deben de tener en cuenta los siguientes criterios de diagnóstico e inclusión:

1.3.3 Criterios clínicos

1. Paciente que ha recibido, está recibiendo o recibió bifosfonatos intravenosos u orales sin antecedentes previos de radioterapia en el territorio maxilofacial. La existencia de un antecedente previo de radioterapia cérvico-facial conllevará un diagnóstico diferencial comprometido entre una osteonecrosis física, química o mixta.
2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas con exposición ósea en el maxilar superior y/o la mandíbula de más de ocho semanas de evolución (AAOMS, 2006).
3. Esta exposición ósea puede ser asintomática y auto limitada en su tamaño, o acompañarse de dolor, aumento en su extensión y formación de secuestros óseos.
4. Algunos casos de OMRB pueden presentarse sin una exposición ósea franca, predominando el dolor de origen no filiado, con o sin pequeñas fístulas orales.

a. Pruebas complementarias

1. Ortopantomografía. Técnica de imagen más utilizada. Puede no aportar información en estadios precoces de la OMRB.
2. Tomografía Computarizada (TC). Puede posibilitar un diagnóstico precoz, y definir la verdadera extensión de la osteonecrosis, confirmando también el estadio clínico y, por lo tanto, orientando hacia el tratamiento específico para cada caso.
3. La Resonancia Magnética (RM) una técnica complementaria para valorar la afectación del hueso medular y partes blandas.

4. Cultivos microbiológicos y antibiograma.

b. Estudio histológico. Biopsia

1. La biopsia del hueso expuesto se hará obligatoriamente ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología que motivó la utilización intravenosa de los bifosfonatos, de modo primario o metastático, especialmente si se trata de enfermos con antecedentes de mieloma múltiple.
2. En los pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales se deberá hacer una biopsia ante la mínima sospechosa clínica de que se trate de un carcinoma epidermoide oral, de acuerdo con las indicaciones habituales en estos casos.

El resultado de osteomielitis crónica con zonas de secuestro y frecuente infección por *Actinomyces*, nos ayudará a establecer el diagnóstico³⁶.

Muchas lesiones aparecen tras estudio microbiológico contaminadas con *Actinomyces israelii*^{25, 26, 37, 38}, pero hay que tener en cuenta, que esta bacteria coloniza habitualmente la cavidad oral³⁹.

1.3.4 Prevención de la patología

a. Bifosfonatos intravenosos en pacientes oncológicos

Una de las teorías patogénicas del OMRB es el depósito del fármaco en los osteoclastos, que explica por qué la dosis acumulada es un factor de riesgo en relación directa y por qué se puede encontrar OMRB en pacientes que han suspendido el tratamiento hace años. Por otro lado, no se han publicado casos por debajo de los 6 meses de administración del fármaco. Por esto, podríamos considerar que el hueso durante las primeras semanas de tratamiento se comporta como sano, con idéntica

capacidad de regeneración. Proponemos por tanto que no se contraindiquen los procedimientos invasivos que puedan ser necesarios durante los primeros 3 meses. Hay que tener en cuenta que la situación clínica de base de estos pacientes hace necesario el inicio inmediato del tratamiento por lo que este no podría diferirse por aplicar las medidas preventivas (hipercalcemia maligna, mieloma, metástasis osteolíticas...).

b. Antes y durante los tres primeros meses de la administración del tratamiento intravenoso (AAOMS, 2007)

1. Los diferentes especialistas (oncólogos, hematólogos, ginecólogos, urólogos, etc.) deberían informar al paciente y su entorno sobre la importancia del mantenimiento de la salud bucal con relación al tratamiento y solicitar una valoración del paciente por parte del especialista en cirugía oral y maxilofacial o del odontólogo o estomatólogo, antes del inicio del tratamiento.
2. El especialista en salud oral deberá diagnosticar la existencia de focos infecciosos, tanto dento-alveolares como periodontales, presentes o futuros, así mismo; recomendar y proceder a su inmediato tratamiento. Si precisara la realización de exodoncias deberá empezar su plan de tratamiento con este acto quirúrgico, al objeto de generar un intervalo de tiempo prudencial (15-20 días) entre la exodoncia y la primera administración intravenosa del bifosfonatos. Deberán ser exodonciados los dientes con un pronóstico incierto.
3. Respecto a la colocación de implantes intraóseos, no hay una recomendación explícita que lo contraindique ni reportes de casos en que se demuestre asociación entre un implante correctamente osteointegrado y OMRB.
4. No se recomienda la colocación de implantes antes de la administración IV de bifosfonatos si no ha finalizado el periodo de osteo-integración en ese momento.
5. El odontólogo/ estomatólogo deberá realizar todos los tratamientos no invasivos apropiados para alcanzar un buen nivel de salud oral,

informando al paciente y a su entorno sobre la importancia de este objetivo como principal medida profiláctica de la OMRB. Estos tratamientos conservadores pueden realizarse durante la administración del bifosfonatos.

6. El dentista deberá evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protéticos, especialmente sobre las superficies linguales de la mandíbula. También debe evaluar y corregir la posible presencia de torus, exóstosis de gran tamaño y otras prominencias óseas en caso de riesgo de futuras complicaciones, especialmente en pacientes con prótesis removibles.
7. El dentista y el especialista médico, bajo cuyo criterio se instaurará el tratamiento intravenoso del aminobifosfonato, deberán informar y concienciar al paciente sobre los riesgos relacionados con la cirugía dento alveolar una vez que se ha instaurado el tratamiento así como sobre la persistencia del riesgo de OMRB durante un largo periodo de tiempo después de su aplicación.

c. Durante la administración del tratamiento intravenoso (después de los primeros 3 meses de tratamiento)

1. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral e implantológica.
2. Ante la presencia de un foco infeccioso el tratamiento de los conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo trauma periapical y periodontal. Valorar cobertura antibiótica.
3. El dentista deberá controlar periódicamente el estado de salud oral del paciente, manteniendo sus condiciones óptimas. Se recomiendan controles al menos cada seis meses.

d. Después del tratamiento intravenoso

1. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bifosfonatos. Aunque es cierto que se ha demostrado la presencia de zoledrónico hasta 12 años después, no

hay datos al respecto en la literatura de referencia y este punto permanece controvertido.

2. El dentista deberá motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente, durante largo tiempo.
- e. Bifosfonatos orales o bifosfonatos intravenosos (Zometa®) a una dosis anual durante tres años antes de la administración del tratamiento oral
1. Los diferentes especialistas que prescriben el tratamiento deben informar y recomendar a sus pacientes la evaluación de su salud oral antes del inicio del tratamiento.
 2. Los especialistas en salud oral tienen un plazo de 3 años para alcanzar un óptimo estado de salud oral. Durante este periodo se podrá realizar todo tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, comenzando por los que requieran un mayor compromiso en el remodelado óseo.
- f. Durante la administración del tratamiento oral
(Debido al escaso nivel de evidencia disponible, las recomendaciones referentes a este tipo de administración oral deberán ser actualizadas constantemente)
- g. Pacientes con menos de tres años de tratamiento y sin factores de riesgo
1. Los especialistas de la salud oral podrán realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador (implantología) que requiera el buen cuidado de su paciente.
 2. Se deberá obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bifosfonatos oral.
 3. Se deberá controlar periódicamente (al menos anualmente) el estado de salud oral.

h. Pacientes con menos de tres años de tratamiento, con factores de riesgo: administración concomitante de corticoides, edad por encima de los 70 años.

1. Sería recomendable, si las condiciones clínicas lo permiten, la suspensión del medicamento durante un periodo de tres meses antes de la realización de cualquier tipo de cirugía oral.
2. La reincorporación del tratamiento se realizará cuando la cicatrización de la cirugía efectuada haya concluido. En el caso de la cirugía implantológica se recomienda un plazo mínimo de tres meses.
3. La determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (b-CTx) que rinda valores superiores a 150 pg./mL permitiría realizar cualquier tipo de cirugía con mínimo riesgo y sin la necesidad de suspender el aminobifosfonato. Sin embargo, este parámetro precisa de mayor evidencia científica para confirmar su validez.
4. Aunque es posible que la cirugía en el maxilar tenga una significativa menor incidencia de osteonecrosis, esto se encuentra pendiente de una mayor evidencia científica.
5. No podemos afirmar que las actuaciones agresivas sobre el maxilar no incrementen el riesgo de OMRB en esa localización.
6. Se debe obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bifosfonatos oral.
7. Control periódico (al menos anualmente) del estado de salud oral.

i. Pacientes con más de tres años de tratamiento, con o sin factores de riesgo.

1. Las mismas recomendaciones que en el grupo precedente.

1.3.5 Tratamiento de la patología instaurada

Estadio 1: exposición de hueso necrótico, asintomática y sin signos de infección

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Sugerir, si fuera posible, la suspensión del aminobifosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.
4. Control evolutivo a los 15 días:
 - Igual o menor tamaño de exposición que en el momento del diagnóstico: mantener la misma pauta durante otros 15 días.
 - Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.
5. Control evolutivo al mes:
 - Mejoría o resolución: sugerir al especialista correspondiente la restauración del aminobifosfonato si la situación clínica del paciente lo aconseja. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
 - Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.

Estadio 2: exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor y signos de infección. Podría incluirse en este estadio a aquellos pacientes con proceso doloroso en los maxilares no atribuible a otra causa y con signos radiológicos de osteonecrosis. No se aplicaría en estos casos el punto 1 de las siguientes recomendaciones.

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobifosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.
4. Administrar antibioterapia oral de manera empírica (mientras no se disponga de resultados de cultivo y antibiograma):
 - Primera indicación: Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mgrs. Cada 12 horas, durante 15 días. En los protocolos de EEUU: Penicilina VK 500 mgrs. cada 8 horas.
 - Pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500 mgrs. Cada 24

horas, durante 15 días. Alternativa: Azitromicina.

5. Administrar anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) por vía oral.
6. Control evolutivo a los 15 días:
 - Menor tamaño de exposición, desaparición o mejoría del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1.
 - Persistencia o agravamiento de la sintomatología: Mantener la misma pauta de tratamiento durante otros 15 días. Solicitar estudio complementario: TC (aunque se disponga de estudio previo)
7. Control evolutivo al mes:
 - Desaparición del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1. Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el aminobifosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
 - Persistencia o agravamiento de la sintomatología: valorar la necesidad del tratamiento recomendado para el estadio 3.

Estadio 3: exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor, signos de infección y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación (tal como fracturas).

1. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobifosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
2. Administrar antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina según la pauta recogida en el estadio 2.
3. Bajo anestesia local, si fuera posible, eliminar el secuestro óseo incluyendo, si precisara, la exodoncia de los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,2% y cierre del defecto con material reabsorbible.
4. Control evolutivo a los 15 días:
 - Evolución favorable: suspender la antibioterapia oral y los antiinflamatorios.
 - Mantener los enjuagues con el colutorio. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre los dientes. Control a los 15 días.

- Evolución desfavorable (incremento en la exposición, dolor intenso, signos de infección): Mantener antibioterapia, enjuagues y anti-inflamatorios durante 15 días.
5. Control evolutivo al mes:
- Evolución favorable: Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el aminobifosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre dientes remanentes.
 - Evolución desfavorable: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.
 - En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas en las que puede proponerse cirugía alternativa, siempre lo mas conservadora posible:
 - Fractura patológica: legrado tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción (evitar injertos)
 - ON hasta borde inferior: resección en bloque y placa de reconstrucción (evitar injertos)
 - Fístula extraoral: desbridamiento eliminando áreas de ON que produzcan irritación mucosa. Medidas médicas descritas.

No se debe descuidar la realización de una meticulosa historia clínica y anotar los fármacos que toma el paciente, entre los cuales se encuentra con frecuencia "una pastilla que toma para los huesos" a la que habitualmente no se le da importancia. Algunos casos en que los antibióticos fracasan, posiblemente debido a la dificultad de alcanzar una diana sometida a un entorno isquémico. En estos casos, si son leves, algunos autores, aconsejan hacer desbridamiento óseo y cierre con colgajos mucosos, siempre bajo cobertura antibiótica.

A pesar de estas recomendaciones, el tratamiento óptimo de la osteonecrosis sigue siendo controvertido. Una de las pocas medidas efectivas es el tratamiento antibiótico aunque no esté bien definida la duración ideal del mismo. Se ha propuesto, su uso en forma de ciclos intermitentes o continuos para evitar la osteomielitis y prevenir sobreinfecciones en partes blandas.

Clínicamente son eficaces controlando el dolor y la evolución de la enfermedad.

1.3.6 Osteonecrosis de los maxilares

Entre los factores de riesgo se incluyen:

- Tratamiento con esteroides a largo plazo
- Abuso del alcohol
- Lesiones articulares
- Presencia de ciertas enfermedades, como artritis y cáncer.

Los tratamientos incluyen medicinas, uso de prótesis, limitación de actividades que ponen peso en las articulaciones afectadas, estimulación eléctrica y cirugía.

Los primeros casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONJ) asociados con el uso que contienen nitrógeno bifosfonatos orales fueron presentados por Ruggiero et al.³⁷, en el 2004. Sólo un pequeño número de pacientes se encontraban con terapia de bifosfonatos orales; 8 pacientes (13%) de 63 casos de osteonecrosis se asociaron con el tratamiento para la osteoporosis con bifosfonatos oral. Posteriormente, todos los estudios de bifosfonatos se relacionaron con la osteonecrosis de la mandíbula.

Grant B.T. et al.⁴⁰, manifestaron que, los numerosos casos del osteonecrosis bifosfonatos asociado a los maxilares, se han dado a conocer implicando regímenes intravenosos y orales. La mayoría de estos casos ha implicado bifosfonatos intravenosos.

Identificaron a 1.319 pacientes femeninos sobre la edad de 40 quién había recibido los implantes dentales en el centro médico de Montefiore entre enero de 1998 y diciembre de 2006. Un examen sobre terapia con bifosfonatos fue enviado a los 1.319 pacientes. Las respuestas fueron recibidas de 458 pacientes de quienes 115 manifestaron que habían tomado bifosfonatos orales; ninguno había recibido bifosfonatos intravenosos. Se informaron a los 115

pacientes que fueron colocados 468 implantes; sobre el riesgo de osteonecrosis bifosfonatos asociado a los maxilares. Setenta y dos pacientes volvieron a la clínica para la evaluación clínica y radiológica. No hay evidencia del osteonecrosis bifosfonatos asociado a los maxilares en los pacientes evaluados en la clínica. Los 468 implantes, cumplen los criterios para establecer éxito del implante comparables con los pacientes que no recibían terapia oral con bifosfonatos.

Después de una revisión se concluyó que la colocación de implantes dentales induce una serie cambios en el metabolismo de alrededor de los implantes que deben llevar a la formación de hueso intrínsecamente vinculado a la superficie del implante. Si el hueso que rodea el implantes dental presenta una media o alta concentración de bifosfonatos, la cantidad de recambio y la remodelación de estos procesos será obstaculizada con el riesgo de necrosis alrededor del implante⁴¹.

Se recomendó para el tratamiento de los pacientes con bifosfonatos orales relacionados con la osteonecrosis de la mandíbula; someter a todos los cuidados dentales de rutina. Tratamiento invasivo, como la extracción o la colocación de implantes ofrece el riesgo de osteonecrosis; se cree que entre 1 en 24.000 y en 93.000 por paciente. Extracciones y la colocación de implantes se pueden hacer en pacientes con bifosfonatos. El estudio a los pacientes que recibieron implantes indican riesgo muy bajo⁴².

Se relacionaron bifosfonatos con la osteonecrosis de mandíbula, mediante una revisión retrospectiva de los pacientes que fueron tratados con baja y media potencia clodronato o bifosfonatos pamidronato.

Los signos y los síntomas desaparecieron durante el seguimiento que variaba de 5 a 52 meses, concluye que un protocolo consistente en desbridamiento quirúrgico profundo de hueso infectado y tejido necrótico, el remodelado de los huesos afectados, y el cierre primario sin dejar espacio vacío, con el apoyo de terapia antimicrobiana por vía intravenosa durante 1 semana, seguido por la

administración por vía oral durante 3 semanas, podría dar lugar a previsibles buenos resultados en casos de baja y media potencia⁴³.

En una revisión de 63 casos; los bifosfonatos son ampliamente utilizados en la manejo de la enfermedad metastásica ósea y en el tratamiento de la osteoporosis; un grupo de pacientes en los últimos 3 años con lesiones necróticas en la mandíbula que compartieron en común una característica clínica, que habían recibido todas bifosfonatos. La necrosis se detectó que era típica de osteorradionecrosis, una entidad que rara vez encontrados en el Servicio de Cirugía Oral, con menos de 2 pacientes con la misma manifestación por año. Cincuenta y seis pacientes habían recibido bifosfonatos por vía intravenosa durante al menos 1 año y 7 pacientes se encontraban con bifosfonatos oral en forma crónica. La presentación típica de las lesiones fue la extracción de una pieza o mandíbula expuesta. La biopsia de estas lesiones no mostró evidencia de enfermedad metastásica. La mayoría de estos pacientes requirieron de procedimientos de cirugía para eliminar los huesos involucrados. Se debe considerar un diagnóstico precoz para prevenir o reducir la morbilidad resultante de las lesiones avanzadas por la destrucción del hueso de la mandíbula.

Se necesitan más investigaciones para dilucidar la relación precisa entre los bifosfonatos y la osteonecrosis³⁷.

Un estudio retrospectivo examinó el papel de los diferentes bifosfonatos sobre el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares, su presentación clínica y la eficacia de diferentes modalidades de tratamiento, comparando estos hallazgos con la literatura disponible; 78 pacientes de 17 centros fueron identificados con osteonecrosis de los maxilares. La mayoría de los pacientes identificados con osteonecrosis de los maxilares había utilizado Pamidronato o zoledronato (93,6%) por vía intravenosa. 94,9% de los pacientes habían recibido bifosfonatos en el curso del tratamiento de tumores malignos así la mayoría también ha recibido quimioterapia o esteroides exógenos; 82,1% de los pacientes había recibido bifosfonatos por más de 1 año, siendo el tiempo medio

de la introducción para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares de 31,8 meses en 24 pacientes⁴⁴. Un análisis estadístico de la incidencia de la osteonecrosis de la mandíbula en las mujeres con osteoporosis posmenopáusica, de 7.714 pacientes se halló un solo caso de ONJ en el grupo de estudio y un solo caso en el grupo de placebo durante 3 años⁴⁵.

Fung E. y Harper R.P.⁴⁶, notificaron que la osteonecrosis de mandíbula (ONJ) podría ser antigua, que data de un siglo en forma de "phossy mandíbula", pero bifosfonatos relacionados ONJ es bastante nuevo, por primera vez en 2003-4. Ciertamente no es igual a osteorradionecrosis y no debemos confundir las dos condiciones. La incidencia de bifosfonatos relacionados ONJ en terapia oral fue estimada en 0,7 o <1 por cada 100.000 pacientes-año; se realizó una encuesta, que fue apoyada por el servicio nacional de salud y también por la central de registros electrónicos para la atención dental utilizado en Australia del Sur. Los resultados de bifosfonatos relacionados ONJ, según lo publicado, para la osteoporosis tratados con bifosfonatos orales fueron de hasta 1 / 2260 casos y 1 / 296 casos con extracción dental. Si bien estos resultados son aparentemente contradictorios con la de América del Norte (informó recientemente la prevalencia de bifosfonatos relacionados ONJ de 1 / 1424 casos en California del Norte), la incidencia de tumores malignos tratados con bifosfonatos de 1,15% y el 9,1%, con extracción dental de acuerdo con los datos facilitados en América Norte. Ninguno de los bifosfonatos ensayos hasta la fecha tiene el poder estadístico para mostrar esta afirmación en un sentido u otro.

Se informó que los bifosfonatos suprimen la actividad osteoclástica, y su uso intravenoso se ha publicado en centenares de casos que se asocia a osteonecrosis en mandíbula. Poco se sabe de los riesgos asociados al uso de largo plazo de bifosfonatos orales por más 10 años para el tratamiento del osteopenia, de la osteoporosis, y de enfermedad de Paget. Al repasar la literatura asociada al uso de bifosfonatos que podría afectar el hueso se presenta un caso de la necrosis de hueso en un paciente que tomaba bifosfonatos orales de largo plazo, después de la colocación rutinaria del

implante dental, esta fue tratada con antibióticos sistémicos con éxito, un antimicrobiano local, y el manejo agresivo del defecto⁴⁷.

Los pacientes tratados con bifosfonatos, puede ser análoga a la historia de enfermedad profesional "phossy mandíbula" Phossy osteonecrosis de la mandíbula; fue causada por la exposición al fósforo blanco durante la fabricación de cerillas, se produjo por primera vez en 1833; los trabajadores estaban expuestos al humo de fósforo blanco durante la mezcla y la difusión de material de inmersión, así como el secado. La primera serie de casos, se presentaron 22 casos que se informó en Viena en 1.845, alrededor del 11% de las personas expuestas desarrolló la enfermedad.

El período medio de la primera exposición al diagnóstico fue de 5 años, de vez en cuando, este período fue tan corto, como en pocos meses, el maxilar y la mandíbula puede verse afectada, la mandíbula en el 60% de los casos. La caries dental se considera un requisito previo, y las medidas preventivas incluyen la vigilancia y el tratamiento dental, phossy mandíbula fue fatal en alrededor del 20% de los casos, por lo general a causa de la septicemia o meningitis⁴⁸.

Donald Hunter⁴⁹, británico decano de medicina del trabajo, comentó: "Fue la más angustiante de todas las enfermedades profesionales, ya que fue muy doloroso y estuvo acompañado por un olor fétido que hizo a sus víctimas casi insoportables para los demás. El tratamiento era crónico, fue agonizante y el resultado final fue una penosa desfiguración, este efecto desfigurante hizo la intoxicación por fósforo tan notoria y condujo a esfuerzos decididos para su abolición en todo el mundo. En 1906, varios países europeos prohibieron la fabricación y la importación de fósforo blanco.

John Andrews, (Caso del Doctor Jhon P. Andrews, las enfermedades profesionales, Gilman Thompson W.D. Appleton & C.O.) N.Y. 1914, publicó un informe en 1910 de 150 casos de phossy mandíbula, de 16 fábricas en operación. El Congreso aprobó entonces la ley, que impone un impuesto al

fósforo blanco y prohibió su importación y exportación. Finalmente se desarrollaron los comités de seguridad que utilizan fósforo rojo amorfo, que no tienen las propiedades tóxicas de color blanco.

La Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR) nombro un grupo de trabajo para abordar el creciente uso de bifosfonatos que puede ser asociado con la osteonecrosis de la mandíbula (ONJ) definida como la presencia de hueso expuesto en la región maxilofacial, que no sana dentro de 8 semanas después de su identificación por un proveedor de servicios de salud. Basándose en el análisis de ambos datos publicados y no publicados, el riesgo de ONJ asociados con la terapia oral de bifosfonatos para la osteoporosis parece ser baja, que se estima entre 1 de cada 10.000 y <1 en 100.000 pacientes-año de tratamiento. Sin embargo, el grupo de trabajo reconoció que la información sobre la incidencia de la ONJ está evolucionando rápidamente y que la verdadera incidencia puede ser mayor. El riesgo de ONJ en pacientes con cáncer tratados con altas dosis de bifosfonatos por vía intravenosa es claramente superior, en el rango de 1-10 por cada 100 pacientes (dependiendo de la duración del tratamiento). En el futuro, la mejora de modalidades de diagnóstico por imagen, como la tomografía óptica o la RM combinada con agentes de contraste y la manipulación de imágenes, pueden identificar los pacientes en fases iniciales o preclínica de la enfermedad; la definición de bifosfonatos asociados ONJ utilizado para identificar los casos, los datos clínicos de pacientes, el diagnóstico del cáncer, el tratamiento, la historia de la salud oral, incluyendo bifosfonatos, la dosis, duración, así como su manejo. Sin embargo, estos síntomas y signos pueden también anunciar principios de la enfermedad, ya a lo largo del tiempo, pueden convertirse en asociados con exposición de hueso. La ONJ en la población general no expuesta a los bifosfonatos es desconocida⁵⁰.

Bhoomi Mehrotra y Salvatore Ruggiero⁵¹ han planteado la advertencia sobre los posibles efectos secundarios de bifosfonatos al examinar los factores de riesgo, incidencia, estrategias de prevención y gestión de bifosfonatos relacionados con la osteonecrosis de la mandíbula. Además, la fisiopatología, y

el seguimiento de la incidencia de disfunción renal durante el tratamiento crónico con estos agentes. La única predisposición para la necrosis ósea en la mandíbula puede estar relacionada con el microambiente en el maxilar y mandíbula compromiso vascular secundaria a la presencia de la microflora bucal que pueden infectar a una mala curación de heridas en la mandíbula ósea. Además, el constante movimiento microtraumas de la mandíbula y la falta de una adecuada remodelación ósea en presencia de los bifosfonatos pueden contribuir a la génesis de la osteonecrosis de la mandíbula (ONJ). Aunque se informó de la osteonecrosis espontánea en una minoría de los casos, la mayoría de los pacientes presentaban una historia previa dental o manipulación quirúrgica.

En 36 meses de análisis de los datos, se observó ONJ a desarrollar en el 10% de los pacientes que recibieron ácido zoledrónico, en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron pamidronato. En esta serie, el tiempo medio para la aparición de la ONJ entre los pacientes que recibieron ácido zoledrónico fue de 18 meses, en comparación con 6 años para los pacientes que recibieron pamidronato. Otros investigadores han informado también de series retrospectivas, lo que indica una incidencia de 1,8-12,8% en pacientes con mieloma múltiple.

Las revisiones entre el bifosfonatos y la ONM han reportado numerosos casos que describen este nuevo cuadro clínico que acomete a los maxilares; los pacientes con mieloma múltiple que reciben pamidronato podrían desarrollar necrosis avascular de los maxilares, mientras otras publicaciones informaban sobre pacientes que requerían tratamiento para necrosis ósea intra-oral de ocurrencia espontánea después de extracciones dentales o trauma oral.

Estos pacientes presentaron una historia de malignidad primaria, que incluía mieloma múltiple, carcinoma de mama y próstata, ya tratados con pamidronato intravenoso o con ácido zoledrónico. Otros estudios han sugerido que dosis excesiva de bifosfonatos podría comprometer la calidad y densidad ósea⁵².

La actividad osteoclástica como son los bifosfonatos, sean éstos de uso oral o de uso sistémico, se utilizan en terapias paliativas de pacientes que sufren patologías destructivas del hueso tales como la osteoporosis, mieloma múltiple o en cáncer de mama, y traen como efectos secundarios que se disminuya la función del osteoclasto en la fisiología ósea y también a través de la disminución de capilares y vasos sanguíneos en la matriz ósea.

El gran problema de los bifosfonatos de uso sistémico es que se unen tenazmente a la hidroxiapatita del hueso, actúan muy rápido y su efecto es acumulativo permaneciendo en el sitio de acción por mucho tiempo ya que su vida media es de 10 años. Surge la pregunta lógica de el por qué afecta sólo a los huesos del territorio estomatológico no reportándose aún osteonecrosis en otros huesos. A razón de que la tasa de recambio óseo es mayor en los huesos maxilares que en otros; en la tibia la tasa de recambio es de un 3% mientras que en la mandíbula es en la región del proceso alveolar por la dinámica expuesta por la masticación de un 35%, de un 14% en la región media y de un 9 % en el hueso basal⁵³.

El consenso del panel español de expertos a tenido a bien después de haber detectado casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM), en pacientes con terapia de bifosfonatos como parte del tratamiento del cáncer realizar un protocolo. La mayoría de pacientes que estaban recibiendo el tratamiento antineoplásico (quimioterapia, tratamiento con esteroides o radioterapia en tumor de cabeza y cuello), y bifosfonatos de forma concomitante para el tratamiento de cáncer y los síntomas asociados, relacionándose la mayoría de estos informes la aparición de ONM tras intervenciones dentales.

Tanto la prevención como el diagnóstico y tratamiento de ONM y otras complicaciones orales de cáncer deben ser abordados de forma multidisciplinaria, basándose en la valoración clínica del profesional que instaura el tratamiento así como el del médico responsable del tratamiento de la ONM analizando el riesgo beneficio potenciales del propio tratamiento en la literatura existen publicaciones, guías y recomendaciones sobre cómo prevenir,

diagnosticar y tratar la ONM, pero debido a su baja incidencia y a su reciente aparición sigue siendo un tema desconocido por la mayoría de médicos. La información disponible para entender mejor la patogenia y el tratamiento de los pacientes con ONM y situarlo en el contexto de la sanidad española es limitada por diversos motivos propios de la consulta dental solitaria y la falta de organización de la sanidad.

El consenso del panel español de expertos representaban las especialidades de: oncología médica, hematología y estomatología, que se reunieron para debatir e indicar los factores de riesgo asociados a la ONM y para desarrollar unas directrices clínicas en prevención, diagnóstico precoz, manejo y tratamiento multidisciplinar en pacientes con procesos malignos afectados con afectación ósea y tratados con bifosfonatos⁵⁴.

Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteonecrosis de los Maxilares por Bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). La constatación, en la pertinente historia clínica, de la utilización de alguno de estos fármacos, constituye el punto de partida de todas las medidas de diagnóstico y profilaxis de la osteonecrosis de los maxilares en relación con el empleo de bifosfonatos (OMRB) .

Los factores de riesgo que se relacionan con la presentación de las OMRB pueden simplificarse de la siguiente manera:

1. Los pacientes con mieloma múltiple (MM) tienen el mayor riesgo de presentación de OMRB, que se incrementa un 9% por cada década que aumente la edad. En segundo lugar estarían las pacientes con cáncer de mama.
2. Los pacientes con tratamiento concomitante con corticoesteroides parecen tener un mayor riesgo de osteonecrosis.
3. La vía intravenosa en pacientes oncológicos, los bifosfonatos de mayor potencia (ácido zoledrónico), y un mayor tiempo de empleo y/o dosis se asocian con una mayor frecuencia de presentación de OMRB.
4. Las osteonecrosis suelen presentarse en pacientes que han tomado

bifosfonatos orales durante más de tres años, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años). En cambio, el tiempo de utilización de los pacientes con osteonecrosis en relación con los bifosfonatos intravenosos puede ser inferior a 1 año (9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidronato).

5. En las osteonecrosis en relación con los aminobifosfonatos intravenosos los antecedentes de cirugía dento alveolar multiplican por siete la posibilidad de presentación de OMRB, mientras la presencia de patología inflamatoria (dental o periodontal) incrementa en el mismo porcentaje esta posibilidad.
6. En las osteonecrosis en relación con aminobifosfonatos orales, mucho más infrecuentes, el 50% de los casos se presentan espontáneamente (sin antecedentes de cirugía dento alveolar), localizándose mayoritariamente en los segmentos posteriores de la mandíbula.
7. Los efectos de los aminobifosfonatos intravenosos sobre el hueso pueden persistir incluso 10 años después de suspendido el tratamiento.
8. La utilización de aminobifosfonatos intravenosos para las indicaciones clásicas (osteoporosis, prevención de fracturas de cadera y vertebrales: Zometa®, 5 mg una dosis anual, durante tres años), parece tener el mismo comportamiento con respecto a las osteonecrosis que el empleo de bifosfonatos orales.
9. Otros tratamientos o enfermedades concurrentes (Diabetes, Tabaco, Alcohol, Higiene oral, Quimioterapia...), pueden suponer un incremento en el riesgo.

Se debe considerar a todo paciente tratado con bifosfonatos (especialmente intravenosos) como susceptible de presentar osteonecrosis en caso de someterse a procedimientos odontológicos invasivos o a cirugía ósea maxilar o mandibular.

Una vez establecida la osteonecrosis, la conducta debe ser conservadora ante la posibilidad de un empeoramiento iatrogénico del cuadro. Los procedimientos quirúrgicos, también conservadores, se reservarán para los casos más sintomáticos⁵⁵.

El desarrollo de osteonecrosis asociado al bifosfonatos en pacientes con una historia de la terapia intravenosa de bifosfonatos es una causa significativa de la preocupación en práctica periodontal.

El bifosfonatos oral en el desarrollo de osteonecrosis está menos claro, los resultados del tratamiento de pacientes con una historia de la terapia oral de bifosfonatos de diferentes duraciones en dos prácticas privadas se evaluaron; mediante un análisis retrospectivo de los expedientes de pacientes que recibieron tratamiento periodontal e implante rutinario; y extracción del diente, colocación inmediata, y restauración.

En un seguimiento a estos pacientes por 12 a 24 meses después de la colocación del implante. No se observó ninguna osteonecrosis en el postoperatorio inmediato o durante el período de seguimiento en 61 pacientes. Un paciente demostró una pequeña dehiscencia del tejido en la extracción, se realizó revisión postoperatoria de una semana de la pieza 36 y una colocación del implante en el área del torus. No se observó ninguna otra complicación postoperatoria. Concluyen que la terapia oral de bifosfonatos para un período medio de 3,3 años (rango, 1 a 5 años) no es un factor que contribuye al desarrollo de osteonecrosis tras la colocación de implantes o la extracción del diente con la colocación de implantes inmediatos sin embargo, afirman que no hay duda que son necesarios estudios controlados más grandes acompañados de los informes retrospectivos⁵⁶.

Las preguntas ofrecen información que ayudará en la toma de decisiones clínicas en pacientes que medicados con bifosfonatos oral o intravenoso. En general, el riesgo es entre 1 de cada 10.000 y 1 en 100.000, pero puede aumentar a 1 en 300 después de extracción dental. No se han establecido cofactores firmemente, aunque el tabaquismo, el uso de esteroides, anemia, hipoxemia, la diabetes, infección, y deficiencia inmune puede ser importante. Rara vez hace riesgo de bifosfonatos relacionados con la osteonecrosis de la mandíbula (BRONJ) con el bifosfonatos oral. Siendo la extracción el único procedimiento dental demostrado para aumentar el riesgo de BRONJ. Los

implantes dentales deben utilizarse con precaución en el paciente que toma bifosfonatos. Los beneficios y riesgos de los anticonceptivos orales y el uso de bifosfonatos deben pesarse por separado y en consulta con el médico, antes de determinar la necesidad de la suspensión temporal o permanente de la medicación. Nuevas pruebas de apoyo se requieren para las decisiones clínicas a favor de la cirugía oral y maxilofacial en pacientes que actualmente toman bifosfonatos orales.

Hasta septiembre 2007, más de 225 millones de prescripciones, en el último año, 27 millones bifosfonatos orales en los Estados Unidos (74% de los cuales fueron para Fosamax) el grado de que la osteonecrosis que se debe a la utilización de los anticonceptivos orales no es tan clara como lo es con bifosfonatos. El efecto directo de los bifosfonatos sobre la mucosa oral puede ser un factor importante en la disminución de la cicatrización de heridas asociadas con el inicio de la osteonecrosis. En este punto, la capacidad de los bifosfonatos orales a disminuir el riesgo de fractura osteoporótica y, por tanto, salvar muchas vidas y mejorar la calidad de vida es evidente. En una encuesta a los miembros de la Asociación Americana de Oral e Cirujanos maxilofaciales (AAOMS), 1.700 cirujanos informaron de 4.700 casos de BRONJ.

¿Qué procedimientos de Odontología se asocian con un riesgo de BRONJ en pacientes que toman bifosfonatos oral?

Hacer extracciones, implantes, y otros procedimientos menores de cirugía oral. La única intervención que se ha demostrado que aumenta el riesgo de BRONJ en todos los bifosfonatos (por vía oral e intravenosa) es la extracción dental⁵⁷.

Novartis Farmacéutica S.A. cursó con fecha Octubre 2005 una carta dirigida a los odontólogos, estomatólogos y maxilofaciales proporcionando orientación acerca del tratamiento de pacientes con osteonecrosis de mandíbula reconociendo la incidencia sobre pacientes con cáncer. Aunque asociada a múltiples factores de riesgo⁵⁸.

La osteoporosis, afecta a más de 10 millones de estadounidenses, incluyendo más de 2 millones de hombres⁵⁹.

La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofaciales plantea la posición del bifosfonatos en relación a la necrosis de los maxilares, afirmando antes de 2001, el pamidronato (Aredia®) era la única droga aprobada en los Estados Unidos para tratamiento de la enfermedad metastática del hueso. En 2002, el ácido zoledronico (Zometa®) era aprobado por la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los E.E.U.U. (FDA) para esta indicación. Los bifosfonatos orales se aprueban para tratar osteoporosis y se utilizan con frecuencia para tratar osteopenia también se utilizan para una variedad de condiciones menos comunes tales como enfermedad de Paget, y la osteogénesis imperfecta de la niñez, en gran medida la indicación más frecuente y más común, es la osteoporosis.

La osteoporosis puede presentarse en el contexto de otras enfermedades tales como enfermedad inflamatoria de intestino o cirrosis biliar primaria, como resultado de medicaciones, comúnmente posible por esteroides, o como consecuencia del envejecimiento posmenopáusico. En la etiología subyacente de la osteoporosis, bifosfonatos puede dar efectos, conjuntamente con el calcio y la vitamina D.

Riesgos de terapia con bifosfonatos; En 2003-04, los cirujanos orales y maxilofaciales eran los primeros clínicos a reconocer y divulgar acerca de hueso expuesto, necrótico no-curativo en la región maxilofacial en pacientes tratados con bifosfonatos, desde estos informes iniciales, varios guardan relación y se han publicado las revisiones, en septiembre de 2004, Novartis, fabricante de bifosfonatos, pamidronato (Aredia®) y el ácido zoledronato (Zometa®), notificaron de estos productos, y del cuidado médico, así como proporcionaron prevención en relación con el desarrollo del osteonecrosis de los maxilares, estos fueron seguidos en el 2005 por una advertencia más amplia de la clase de la droga y de las complicación para todos los bifosfonatos incluyendo las preparaciones orales⁶⁰.

La Asociación Dental Americana (ADA) por el Consejo de Asuntos Científicos en el 2005, convocó a un grupo de expertos para elaborar recomendaciones clínicas para los dentistas que tratan a pacientes que estén recibiendo bifosfonatos orales. Llegando a la conclusión, sobre la base de una revisión de la literatura actual, que el riesgo de desarrollo de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos (BON) de la mandíbula al parecer sigue siendo bajo. Asimismo, que la actual selección y pruebas de diagnóstico no son fiables para predecir el riesgo de un paciente de desarrollar la enfermedad.

La incidencia de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos (BON) de la mandíbula y de sus factores de riesgo concomitantes no es bien conocida. Como resultado de ello, los dentistas, están preocupados por la forma de tratar adecuadamente los pacientes que recibieron terapia de bifosfonatos orales en comparación con el riesgo asociado con bifosfonatos por vía intravenosa en pacientes con cáncer es menor. En consecuencia, la mayoría de los casos notificados de BON de las mandíbulas se han producido en los pacientes que recibieron la droga por vía intravenosa para el tratamiento del cáncer. Estudios han estimado que BON ocurre en alrededor del 20 por ciento de los pacientes tratados con bifosfonatos por vía intravenosa para el tratamiento del cáncer (después de un uso prolongado de zoledronato) y entre cero y el 0,04 por ciento de los pacientes que toman estos fármacos orales. Si bien las recetas de los bifosfonatos orales en 2006 son de 30 millones, en Estados Unidos 10 a 11% están relacionados a BON.

En 2004, en los EE.UU. el Consejo de Asuntos Científicos de la A.D.A. publicó un informe titulado: “La osteoporosis y la salud de los huesos”; que destacó el imperativo de salud pública para hacer frente a la osteoporosis y prevenir sus consecuencias para la salud. Cada año, esta enfermedad de los huesos da cuentas por 1,5 millones de nuevas fracturas. De estas fracturas, 250.000 fracturas de cadera son consecuencia de que las tasas de mortalidad superior al 20 por ciento de mujeres y el 30 por ciento en los hombres, las hospitalizaciones recurrentes, el aumento de visitas a la consulta y, a menudo, la necesidad de atención prolongada en el tratamiento de odontología general.

El grupo de expertos hace las siguientes recomendaciones; deben recibir exámenes dentales de rutina, deben ser informados de que el bajo riesgo de desarrollar BON puede ser minimizado pero no eliminado; no hay ninguna técnica de diagnóstico validadas, para determinar si los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar BON, suspender la terapia con bifosfonatos no puede eliminar o reducir el riesgo de desarrollar BON; no hay pruebas de que las fuerzas de masticación maloclusión aumentan el riesgo de osteonecrosis asociada a bifosfonatos.

Hay una escasez de datos sobre los efectos de la colocación de implantes en pacientes que reciben bifosfonatos orales. Si un diente es rescatable, el tratamiento endodóntico es preferible a la manipulación quirúrgica. Los aparatos prostodóncia en los pacientes deben ser ajustadas para encajar con prontitud para prevenir úlceras y la posible exposición de hueso; en el campo de la ortodoncia; no se encontraron estudios publicados hay que examinar el efecto de los bifosfonatos en el tratamiento ortodóncico⁶¹.

El Consejo de Asuntos Científicos de la A.D.A. (2006) a la luz de la incertidumbre en torno a la incidencia de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos de la mandíbula (BON) y factores de riesgo concomitantes; y los dentistas han cuestionado la forma de manejar la atención de los pacientes que recibieron terapia de bifosfonatos orales.

Expertos panelistas fueron seleccionados por la Asociación Dental Americana del Consejo de Asuntos Científicos sobre la base de su experiencia en la materia y en sus respectivas especialidades médicas o dentales, y el grupo se encarga de elaborar directrices para el tratamiento de estos pacientes, así como dentistas basándose en una revisión exhaustiva de la literatura disponible relativa a la utilización de bifosfonatos y la osteonecrosis de la mandíbula.

Después de revisar la literatura, el grupo elaboró una serie de recomendaciones sobre la base de su dictamen pericial; procedimientos quirúrgicos conservadores, una técnica estéril, el uso adecuado de los

anticonceptivos orales y desinfectantes efectivos, siguiendo los principios de la terapia antibiótica según criterio del profesional⁶².

Este estudio retrospectivo realizado por Bell B.M. y Bell R.E. analizaron si los pacientes que toman medicamentos que contienen bifosfonatos están en mayor riesgo de fracaso del implante que otros pacientes que no lo toman. Incluyeron el examen de 42 pacientes (101 implantes) que habían tomado medicamentos que contengan bifosfonatos antes de la cirugía oral y la colocación implante dental. Los pacientes habían estado tomando bifosfonatos desde 6 meses a 11 años antes de la cirugía de implantes, y actualmente continúan tomando la mayoría de estos medicamentos. Los pacientes fueron examinados para determinar la pérdida del implante, los cambios en la profundidad de bolsa, sangrado en el sondeo, la altura de la cresta alveolar, y se realizaron pruebas de osteonecrosis en la mandíbula, en relación a los implantes se logro una tasa de éxito del 95%, que es comparable a la normal de la tasa de éxito de 96,5% por el mismo operador, ningún paciente mostró signos de osteonecrosis de mandíbula. Los pacientes que toman bifosfonatos orales no son de más riesgo que otros pacientes para la colocación de implantes dentales⁶³.

Se han evaluado la pérdida tardía de los implantes inicialmente integrados, y se ha atribuido a la sobrecarga de los implantes; a menudo el resultado de un inadecuado diseño de prótesis. La colocación de implantes es raramente contraindicado por enfermedades sistémicas preexistentes. Informaron un caso en el que un paciente perdió cinco implantes osteointegrados que habían sido restaurado con una prótesis híbrida inferior de aproximadamente 6 meses después de la terapia con difosfonato para la osteoporosis⁶⁴.

Hace una década se introdujeron bifosfonatos como una alternativa a las terapias de sustitución hormonal para la osteoporosis y para el tratamiento de tumores osteolíticos. Recientemente, se ha convertido en evidente que el bifosfonatos por vía intravenosa como el pamidronato (Aredia®; Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ) y zoledronato (Zometa®,

Novartis Pharmaceuticals Corp.), podría dar lugar a la exposición ósea dolorosa refractaria(a veces denominado Osteoradionecrosis o osteonecrosis) en mandíbula. Los pacientes con osteonecrosis de la mandíbula suelen presentar después del tratamiento dental signos y síntomas de dolor, hueso expuesto y hueso necrótico, principalmente de la mandíbula, en menor medida, en el maxilar. La precipitación de esta complicación puede ser espontánea, no hay duda de que la cirugía oral y implantes pueden ser responsables, siendo la exodoncia el principal precipitante. El actual mecanismo postulado de la osteonecrosis de la mandíbula es el uso prolongado de bifosfonatos, puede suprimir el recambio óseo hasta el punto de que la reparación de la función fisiológica de hueso se suprime. Ese mecanismo podría interferir presumiblemente el proceso de curación después de la colocación de implantes. Aunque, no hay pruebas de que sean una contraindicación para los implantes. Cuando sea posible, deben evitarse las extracciones, y lo mejor es evitar la cirugía oral en pacientes con bifosfonatos, incluyendo la colocación de implantes, o el tratamiento se debe realizar antes de comenzar los bifosfonatos. Si la cirugía es esencial en un paciente con terapia de bifosfonatos, el paciente debe conocer sobre los riesgos⁶⁵.

Se informó de cuatro casos de necrosis de mandíbula en pacientes que toman el pamidronato (Aredia®) y zoledronato (Zometa®) sin haber sufrido ningún tipo de radioterapia o cirugía dental. Todos los pacientes eran mujeres entre las edades de 56 y 71 años; tres fueron tratados con bifosfonatos de una metástasis ósea y para el mieloma múltiple. Todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico con legrado de hueso, A pesar del tratamiento aún no se ha establecido que los bifosfonatos induce a lesiones; sugieren una evaluación cuidadosa de los pacientes ante la prescripción de bifosfonatos oral. Tengan presente que el tiempo entre la extracción y el comienzo de los síntomas varía entre un mes y un año, un paciente tuvo que retirar los implantes por la presencia de osteonecrosis; El examen histopatológico reveló una necrosis osteítis asociada con un infiltrado mixto de granulocitos y linfocitos. No presentaba características histológicas de las metástasis óseas o el mieloma múltiple. En estos pacientes, en relación con características

clínicas, hemos aplicado el tratamiento médico asociado o no, con tratamiento quirúrgico (desbridamiento secuestromia), láser y bioestimulación. Tratamiento médico con antibióticos (amoxicilina 2 gr ceftazidim 1 gr / i.m. y metronidazol 500 mg / y antimicóticos fluconazol 100mg.) se inició y continuó durante 15-días, lavados con clorhexidina e hidrógeno⁶⁶.

Investigadores han vinculado al dolor óseo refractario en 119 pacientes, treinta y dos de 119 pacientes (26%) recibió Aredia®, 48 (40.3%) recibió Zometa®, 36 (30.2%) recibió Aredia® cambiado más adelante a Zometa®, y 3 (2.5%) recibió Fosamax . El tiempo de inducción para la exposición y los síntomas clínicos del hueso fueron 14.3 meses para los que recibieron Aredia®, 12.1 meses para los que recibieron ambos, 9.4 meses para los que recibieron Zometa®, y 3 años para los que recibieron Fosamax. Sesenta y dos (52.1%) fue tratado para el mieloma múltiple, 50 (el 42%) para el cáncer de pecho metastático, 4 (3.4%) para el cáncer de próstata metastático y 3 (2.5%) para la osteoporosis. Presentando resultados de hueso expuesto 37 (31.1%) asintomáticos, 82 (68.9%) con dolor, 28 (23.5%) dientes móviles, y 21 (17.6%) con fístulas. Ochenta y uno (68.1%) exposiciones del hueso ocurrieron en la mandíbula solamente, 33 (27.7%) en el maxilar, y 5 (4.2%) ocurridos en ambas. En la comorbilidad médica incluyeron la quimioterapia 97.5%, Dexametasona 59.7% antecedente de la malignidad 97.5%. En la comorbilidad dental incluyeron la presencia de periodontitis el 84%, de caries dental 28.6%, de dientes con absceso 13.4% tratamientos de conducto 10.9%, y de la presencia de los torus mandibular 9.2%. Las exposiciones del hueso era 25.2% espontáneos, 37.8% extracción dental, periodontitis avanzada 28.6%, cirugía periodontal 11.2%, los implantes dentales 3.4% y la endodoncia 0.8%.

Para los que presenten el hueso expuesto con dolor, el control eficaz al dolor se produce aunque sin la resolución del hueso expuesto en un 90.1% usando un régimen de antibióticos junto con 0.12% de antiséptico de clorhexidina⁶⁷.

Ferrari S. et al.⁶⁸, califican los bifosfonatos como una clase de drogas con varias indicaciones: metástasis del hueso, mieloma múltiple, la enfermedad de

Paget, y la osteoporosis. Un paciente diagnosticado con mieloma múltiple en 1998 tratado con bifosfonatos intravenoso, pamidronato (Aredia®, Novartis Farmacéutica), 90 mg. / mes, desde febrero de 1999 hasta julio de 2000 y desde marzo de 2001 hasta mayo de 2001, y con zoledronato (Zometa®, Novartis) 4mg. / mes desde noviembre de 2002 hasta abril de 2003, el paciente utilizaba implantes dentales sin síntomas previos durante 15 años.

Al examen clínico, el paciente presenta:

1. Osteonecrósis de toda la mandíbula con exposición ósea intraoral y fístula de drenaje purulento al lado izquierdo del cuello.
2. El maxilar parecía estar libre de la enfermedad, el paciente fue tratado con antibioterapia sin éxito, después legrado quirúrgico sin beneficio.

Por tanto se sometió a: Corticotomía, más legrado, más plasma rico en plaquetas; después de varias semanas los síntomas no se resolvieron, presentando fractura mandibular; en éste estadio tres según la A.A.O.M.S. (Academia Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial), se realiza mandibulectomía total, preservando los cóndilos y 1 cm, de rama bilateral, el paciente experimentó la reconstrucción quirúrgica de la mandíbula con peroné con múltiples osteotomías, después de mandibulectomía total, realizada para tratar la osteonecrosis inducido por el uso de los bifosfonatos intravenosos, resultando una fractura de la mandíbula; implantes dentales fueron insertados simultáneamente para optimizar el tiempo y el resultado de la cirugía, colocándose 5 implantes dentales de 4.3 mm. de diámetro y 1 de 3.5 mm. de diámetro, todos de 13 mm. de longitud, teniéndose en cuenta que el hueso era sano. El paciente está libre ahora de enfermedad, y los resultados estéticos eran óptimos, los autores concluyen que con la colocación simultánea de implantes dentales, el resultado funcional era óptimo, sin complicaciones; en el seguimiento todos los problemas del paciente se han resuelto tanto funcional como estéticamente.

En Australia la osteonecrosis asociada con un implante estable fue una de las primeras de estas presentaciones en una paciente de 66-años de edad, que

había sido diagnosticada de osteoporosis, fue remitido con dolor, hinchazón y entumecimiento de la mandíbula izquierda con presencia de pus alrededor de un implante dental, desarrollado durante los últimos seis meses. Se había reconstruido los dientes hace 15-20 años con ocho implantes de titanio en ambas arcadas, con la instalación de coronas y puentes. La densidad mineral ósea fue -2,42 desviaciones estándar por debajo de lo normal (de acuerdo con un diagnóstico de osteopenia). Fue prescrito 70 mg de alendronato semanal, pero más tarde desarrollaron fracturas de estrés, tomó por más de tres años una dosis total de 11,2 g.

Alendronato fue suspendido y comenzó el tratamiento con clorhexidina 0,12%; cursos de corta duración intermitente de cefalosporinas por la infección de tejidos blandos, y el tramadol o paracetamol con codeína para el dolor. Un año después de interrumpir el alendronato los síntomas reaparecieron, al repetir TAC mostró extensión de la necrosis ósea sin reforma. El implante y los tejidos blandos se curatearon bajo anestesia general, la herida sanó lentamente⁶⁹.

Los bifosfonatos y su relación con los implantes en el hueso, aplicando tratamiento sistémico puede aumentar la resistencia a la eliminación de tornillo. Los tornillos también pueden tener una mejor fijación en el hueso si están recubiertos con bifosfonatos; a diferencia de las uñas, su conformación les permite tomar fuerzas en todas las direcciones, excepto en la rotación alrededor de su eje; fracturas complejas necesitan tornillos. La fuerza de tornillo de fijación depende de la fortaleza de los huesos cerca de los hilos, este hueso actúa como un tornillo tuerca. En el hueso cortical, esta es la tuerca de tornillo de rosca a la inserción, y pueden tener una fuerza considerable; pudiendo disminuir con el tiempo, como el hueso cortical es probable que se reabsorba en respuesta al trauma. En hueso esponjoso y osteoporótico, sin embargo, podría fracturar trabéculas a una distancia de la perforación o de rosca, con lo que el "tornillo de tuerca" incluso más débil que el hueso esponjoso seguiría intacta. Por otra parte, el hueso esponjoso tiene una notable capacidad de regeneración y empezar a hacer hueso nuevo en el sitio

traumatizado y finalmente, forman un depósito de hueso alrededor del tornillo. Por lo tanto, mientras que el tornillo de fijación en el hueso cortical es fuerte, con un ligero riesgo de disminuir con el tiempo, el hueso esponjoso es débil con una tendencia a la mejora gradual.

Los implantes dentales necesitan tiempo para osteointegrarse antes de la carga. Este tiempo podría ser reducido por el tratamiento local de bifosfonatos. Normalmente, se quedan descargadas después de la inserción, oculto bajo la encía. Meses después, cuando han osteointegrados, son re-expuestos y los dientes de reemplazo se adjuntan a las mismas. Como los bifosfonatos acelerar la fijación mecánica con arreglo a otras condiciones experimentales y clínicos, que podrían reducir el tiempo de espera hasta que se carguen los implantes dentales. Realizaron un estudio piloto en el que 5 pacientes edentulos recibieron 7 implantes dentales 1 fue recubierta con bifosfonatos en cada paciente. La estabilidad de la fijación se calculó midiendo la frecuencia de resonancia de vibración. En los 5 pacientes, los implantes recubiertos con bifosfonatos mostró mayor mejoría en la frecuencia de resonancia (observaciones no publicadas). Este estudio no fue aleatorio, o ciego, y no son viables las explicaciones de los resultados que no sea efecto del bifosfonatos. Sin embargo, los resultados sugieren que puede ser útil para estudiar los implantes recubiertos de bifosfonatos si reduce el tiempo para la carga de los implantes. Se trata de un problema, que la condición conocida como "la osteonecrosis de la mandíbula" ha provocado el temor de la utilización de bifosfonatos, en relación con la cirugía oral. Esta condición no es realmente una osteonecrosis, bifosfonatos paradójicamente aumenta la cantidad de hueso adyacente a un implante, lo que lleva a una mejor fijación.

El autor tiene acciones de una empresa implicada en el desarrollo de recubrimientos para implantes de liberación de los bifosfonatos y otras drogas⁷⁰.

Se analizo la Enfermedad de Paget (EP) idiopática que es un trastorno caracterizado por la progresiva deformidad de los huesos, resultando en la debilidad estructural que puede ser desfavorable para la colocación de

implantes dentales osteointegrados, los bifosfonatos son administrados para el tratamiento de la EP. Sin embargo, el uso de los bifosfonatos se ha asociado con la aparición de osteonecrosis de mandíbula. El caso de mujer 64-años de edad caucásica diagnosticada como displasia polioestóica PD hace 17 años; había sido tratado con bifosfonatos por 7 años. El paciente se remitió para el tratamiento de implantes, el curso postoperatorio sin incidencias y no se registraron complicaciones durante un periodo de seguimiento de 4 años. Dentro de los límites de este caso, informo que los implantes dentales pueden ser colocados y cargados con éxito en pacientes que sufren de PD, sin dejar de el tratamiento con bifosfonatos, mientras el paciente no se presente condiciones desfavorable. A lo mejor de nuestro conocimiento, este es un caso único que describa el éxito de la colocación de los implantes dentales en un paciente con PD tratados con bifosfonatos. No obstante, más estudios serían necesarios para optimizar las directrices clínicas para el tratamiento de estos pacientes⁷¹.

Se reportaron 3 casos clínicos de osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos que puede convertirse en una epidemia debido a la amplia difusión de estos fármacos entre la población. Afirmando que es difícil lograr una curación completa; sin embargo es posible detener la progresión de la enfermedad. La cirugía y la suspensión de la terapia con bifosfonatos han demostrado poca utilidad. Los antibióticos y los enjuagues con clorhexidina son las únicas medidas eficaces⁷². Así como un paciente de 57 años se produjo osteonecrosis que después del tratamiento con 5 MU / m² interferón, tres veces a la semana, y 4 mg de ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa como una perfusión de 15 minutos cada 4 semanas. Después de un año de tratamiento sin evidencia de enfermedad activa, el paciente requiere tratamiento dental invasivo debido a un dolor intenso en su diente molar izquierdo; quince días después de este procedimiento, desarrolló una lesión ulcerada en la mandíbula con la secreción purulenta⁷³.

Carrasos V.M. et al.⁷⁴, realizaron quizás el estudio mas grande a la fecha de las reclamaciones médicas con 714.217 personas con osteoporosis o cáncer,

procesos inflamatorios de los maxilares, incluida la osteonecrosis; necesarias para la cirugía de mandíbula o tejido inflamatorio necrótico; Los resultados indican que la administración oral de bifosfonatos disminuye el riesgo de resultados adversos en el hueso. En contraste, la administración intravenoso aumenta significativamente el riesgo ($P < .05$). Tanto a través de la osteoporosis y el cáncer, los pacientes que recibieron bifosfonatos intravenoso tenía un cuádruple aumento del riesgo de tener en la mandíbula condiciones inflamatorias y un aumento de riesgo seis veces mayor, si han sido sometidos a cirugía mayor con resección de la mandíbula.

Se analizaron las Reacciones Adversas de la Comisión Consultiva (ADRAC) que habían recibido 13 informes de osteonecrosis de la mandíbula asociados con el uso de bifosfonatos, 12 por vía intravenosa, 1 vía oral de alendronato. En los nueve casos con información sobre las dosis de bifosfonatos, la dosis mensual se ajusta a las recomendadas en la información del producto (90 mg de pamidronato, 4 mg de ácido zoledrónico). La fecha de inicio varía desde 1 mes a más de 4 años, aunque la mayoría de los informes no se especifica la fecha de inicio, posiblemente porque fue de inicio insidioso. La presentación de los síntomas incluye dolor localizado, sensación de entumecimiento y alterado, hueso expuesto en la cavidad oral, la infección de tejidos blandos, en un caso, el aflojamiento de varios dientes. Un informe describió un absceso dental después de la radioterapia. Todos los informes se describe que se produce osteonecrosis de la mandíbula. Un paciente había tenido varios dientes extraídos, ya que presentaba movilidad durante la terapia con bifosfonatos. Un nuevo informe afirma que la aparición de osteonecrosis ocurridos antes de la extracción dental. En cuatro casos, el problema ha persistido durante 2 a 3 meses después de la retirada de los bifosfonatos. Ninguno de los 13 pacientes se había recuperado en el momento de la presentación de informes⁷⁵.

En la Unidad de Cirugía Oral y Maxilofacial en el Royal Adelaide Hospital, Australia del Sur, con dolor, el hueso maxilar y la mandíbula expuestos; todos los pacientes estaban recibiendo ya sea el pamidronato (Aredia® Novartis) o

alendronato (Fosamax® Merck Sharp & Dohme). Pamidronato se administra por vía intravenosa a una dosis mensual de 60 mg (un paciente) o 90 mg (tres pacientes). El paciente que ha tomado alendronato diario recibió una dosis oral de 40 mg. Duración de la terapia con bifosfonatos fue de 6 meses a 6 años. Se estima que unos 200 000 pacientes en Australia reciben estos fármacos con frecuencia presentan reacciones adversas que implican síntomas gastrointestinales. Depresión de médula ósea y rara vez trombocitopenia.

Estudios con mayor número de pacientes han demostrado que casi el 80% de los casos fueron iniciados por la eliminación del diente. Los pacientes que han estado utilizando potentes bifosfonatos por más de 6 meses parecen estar en mayor riesgo; aparente otros factores de riesgo son el mieloma múltiple o residual de otra malignidad, hipoproteinemia, insuficiencia renal o enfermedad por las drogas, y la quimioterapia. La rápida expansión de las indicaciones de los bifosfonatos ha dado lugar a su uso generalizado en muchas disciplinas médicas, incluyendo la endocrinología, reumatología, oncología médica, hematología y medicina general; se observó osteonecrosis seguido por más de un año en tres pacientes a pesar del tratamiento, alentamos a la vigilancia atenta de los pacientes que están usando bifosfonatos⁷⁶.

El papel potencial de la genética en el desarrollo de la osteonecrosis de la mandíbula (ONJ), en el mieloma múltiple (MM) de los pacientes bajo terapia con bifosfonatos. Se realizó una asociación amplia del estudio genoma con 500 568 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en la serie homogénea de pacientes tratados MM, con un ONJ (22 MM), y otro sin ONJ (65 MM combinado los controles). Cuatro SNP (rs1934951, rs1934980, rs1341162, y rs17110453) asignada en el citocromo P450-2C gen (CYP2C8) mostró una distribución diferente entre casos y controles con diferencias estadísticamente significativas ($P = 1,07 \times 10^{-6}$, $P = 4,231 \times 10^{-6}$, $P = 6,22 \times 10^{-6}$, y $P = 2,15 \times 10^{-6}$, respectivamente). Rs1934951 SNP se asoció significativamente con un mayor riesgo de ONJ, incluso después de la corrección de Bonferroni (P valor corregido = .02). Los resultados del genotipo muestran una sobre

representación de las alelo T en los casos en comparación con los controles (48% vs 12%). Así, los individuos homocigotos para el alelo T había una mayor probabilidad de desarrollar ONJ (odds-ratio de 12,75, intervalo de confianza 95% 3.7-43.5)⁷⁷.

John P. Bilezikian⁷⁸, analizo los factores predisponentes para el desarrollo de la osteonecrosis de la mandíbula parecen ser las enfermedades dentales, cirugía dental (por ejemplo, la extracción del diente), traumatismo bucal, la periodontitis, y la mala higiene dental. El tratamiento con quimioterapia o corticosteroides también es común entre los pacientes afectados. La lesión es dolorosa en muchos, pero no en todos los pacientes, y la infección esta a menudo presente. Aproximadamente dos tercios de los casos se trata de la mandíbula y el resto implica el maxilar. En un caso inusual, la osteonecrosis del canal auditivo externo se desarrollo en un paciente con mieloma que ha recibido por vía intravenosa ácido zoledrónico y pamidronato. En el cáncer metastásico, las dosis de los bifosfonatos que contienen nitrógeno son normalmente de 4 a 12 veces superiores a los utilizados para tratar la osteoporosis. Osteonecrosis de la mandíbula se ha desarrollado con menos frecuencia entre los pacientes que han recibido bifosfonatos orales en dosis utilizadas para la osteoporosis que entre los pacientes que recibieron la dosis más alta utilizada para cáncer metastásico.

Entre los varios millones de pacientes que han recibido tratamiento oral para la osteoporosis, existen más de 60.000 paciente-años de exposición a los bifosfonatos que contienen nitrógeno en los ensayos clínicos de tratamiento para la osteoporosis (que implican el seguimiento de hasta 10 años en algunos pacientes). Dado que no todos los casos notificados han sido confirmados de osteonecrosis de mandíbula, y por otro lado, que puede haber subregistro de 1 en 100.000 pacientes-años es una estimación razonable de la incidencia de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes que reciben tratamiento oral que contienen nitrógeno bifosfonatos para la osteoporosis. Menos de cinco casos de osteonecrosis de la mandíbula se ha informado entre los pacientes con enfermedad de Paget que estaba siendo tratado con bifosfonatos que

contienen nitrógeno.

Debido a que la estimación de la incidencia de osteonecrosis de la mandíbula se basa en datos incompletos La Administración de Alimentos y Drogas FDA exige ahora precaución con respecto a la osteonecrosis de la mandíbula en el prospecto de todos los bifosfonatos que contienen nitrógeno. Si existe una relación entre los bifosfonatos y osteonecrosis de la mandíbula, lo que podría explicar esto, la mandíbula es a menudo objeto de espontáneos traumas locales, así como los traumas causados por procedimientos dentales.

Otros posibles mecanismos incluyen los posibles efectos antiangiogénicos de los bifosfonatos que contienen nitrógeno y los efectos de estos agentes sobre la función de las células-T. Así como la coexistencia de condiciones, tratamientos concomitantes (glucocorticoides o inmunosupresores), y la salud dental, podría estar relacionado con la incidencia de esta complicación.

En ausencia de una definición uniforme, la Academia Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS), la Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral (ASBMR), y otros grupos han establecido similares criterios de diagnóstico para bifosfonatos relacionados con ONJ, que es más comúnmente reportados en pacientes con neoplasias con metástasis óseas que reciben dosis más altas, y más raramente en pacientes con la osteoporosis y la enfermedad de Paget que reciben dosis más bajas. Sin embargo, una revisión crítica de la literatura revela que la etiología de la ONJ sigue siendo desconocida, y hasta la fecha ninguna relación de causalidad directa a los bifosfonatos; la evidencia hasta la fecha sugiere que los beneficios de los bifosfonatos en pacientes con enfermedad ósea maligna, la osteoporosis, la enfermedad de Paget son superiores a los relativamente pequeño riesgo de ONJ.

En el 78% de los casos, la necrosis se asoció con extracción de dientes, el resto apareció espontáneamente. Un adicional de 5 casos de sospecha de bifosfonatos asociados osteonecrosis de la mandíbula, se notificaron en el

mismo año 3 desarrollados espontáneamente, 2 se produjo después de una extracción dental. No hay información con respecto al diagnóstico de los pacientes.

Informaron de que la duración de la terapia de los bifosfonatos varió de 6 a 48 meses, pero el tiempo de tratamiento para cada paciente no se observó. Tratamiento de lesiones necróticas osciló entre conservador a resección (ONJ). Aunque la colonización bacteriana es común en bifosfonatos relacionados con ONJ, no queda claro si la infección juega un papel causal primario o secundario a la aparición de la lesión, y si surge inicialmente en el hueso o tejido blando. Potencialmente patógenos asociados con ONJ incluyen anaerobios en la flora, tales como *Actinomyces*, *Eikenella*, *Peptostreptococcus*, y Hongos *Legionella*. En la evaluación de la incidencia y la prevalencia de la ONJ.

En el seguimiento post comercialización, Merck & Co., Inc. (White house Station, NJ), ha recibido informes espontáneos de 170 casos de ONJ asociado a la terapia con alendronato (de un total de aproximadamente 20 millones de paciente-años, o el 0,7 informes por cada 100.000 pacientes-años de exposición), y Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc. (Cincinnati, OH), ha informado una tasa de 1 a 1,2 informes por cada 10.000 pacientes año en conjunción con la terapia risedronato (personales comunicación con Procter & Gamble, de noviembre de 2007). Para bifosfonatos intravenoso en pacientes con cáncer, a partir del 27 de junio de 2006, Novartis Pharmaceuticals Corporation (East Hanover, NJ) ha recibido 352 casos espontánea ONJ en informes de los pacientes que recibieron pamidronato (de un estimado 1,9 millones de pacientes expuestos a la fecha), 1.719 informes en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico (de un total estimado 1,15 millones de pacientes expuestos a la fecha), y 736 informes en pacientes que reciben ambas ácido zoledrónico y pamidronato (comunicación personal con Novartis, noviembre 2006). Los criterios utilizados para confirmar el diagnóstico de la ONJ de origen espontáneo no se conocen³⁰.

Una serie de tratamientos clínicos y revisiones manifiesta que Asociación

Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial se refiere a este tipo de osteonecrosis como "bifosfonatos relacionados con la osteonecrosis de la mandíbula" y la Academia de Medicina Oral "bifosfonatos - asociados a osteonecrosis de la mandíbula", ni es exacta, ni la correcta. La científicamente correcta y es más consistente es tiempo inducido por bifosfonatos a osteonecrosis de la mandíbula. La reconstrucción es mucho más que injertos y colgajos, sino también una comprensión de la patogénesis de la enfermedad entidad que dio lugar al defecto y manejo antes, durante y después de reconstrucción. Por lo tanto no es sólo una semántica diferencial. Sin embargo, debido a mecanismos conocidos de los bifosfonatos que contienen nitrógeno como la apoptosis (muerte celular programada), no sólo de individuos maduros osteoclastos, también células progenitoras, así como la inhibición de formación de capilares, no hay duda de que los bifosfonatos son la causa real de esta forma de la osteonecrosis de la mandíbula.

Esto es aún más por el hecho estadístico de que más de 6.000 casos, se han notificado a los EE.UU. Food and Drug Administration (FDA); el autor hace referencia de 138 casos causados por bifosfonatos intravenoso y 59 casos por bifosfonatos orales, ninguna otra clase de drogas se observó; en más del 28% de los casos se correlaciona con la probabilidad de que esta distribución de los casos están causados por algo más que bifosfonatos es infinitesimal.

Por lo tanto, de conformidad con los términos establecidos; inducida por esteroides la osteoporosis, la fibrosis inducida por la radiación, inducida por drogas la hiperplasia, fiebres, etc., el término utilizado en este informe es osteonecrosis de la mandíbula inducida por bifosfonatos(BIONJ), se tendrá que observar el manejo de la toxicidad al que el hueso es sometido por bifosfonatos; medicamentos que suprimen recambio óseo, y tienen una vida media en el hueso de más de 11 años; osteonecrosis inducida por bifosfonatos causados por el pamidronato bifosfonatos por vía intravenosa (Aredia®; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ), y/o ácido zoledrónico (Zometa®, Novartis Pharmaceuticals) para las indicaciones de tratamiento del cáncer a metástasis óseas o hipercalcemia de malignidad es más común, más

amplio, implica una mayor pérdida de tejidos blandos, y es más difícil de tratar o resolver que los bifosfonatos orales alendronato (Fosamax®, de Merck & Co., White house Station, NJ), residronato (Actonel®, de Procter and Gamble, Cincinnati, OH), o ibandronato (Boniva®; Roche, Basilea, Suiza) utilizado para el tratamiento de la osteopenia u osteoporosis.

Esto se debe en parte a la mayor potencia de la vía intravenosa del bifosfonatos que contienen nitrógeno, lo cual resulta en una más rápida y una mayor acumulación en el hueso. Además, este tipo de pacientes con cáncer tienen muchas más comorbilidades tales como el cáncer en sí, por tanto, la mayoría de los casos causados por el bifosfonatos por vía intravenosa son tratados de forma no quirúrgica; cursos intermitente de antibióticos y de clorhexidina 0,12%, y se mantienen con el hueso expuesto de una forma estable y sin dolor.

Sin embargo, el 3% y el 10% de los casos son refractarios a los sistemas de manejo no quirúrgico o el desarrollo de fracturas patológicas, lo que resulta una necesidad de resecar hueso. Es realmente cuando la evaluación de la cirugía reconstructiva comienza, alrededor de 3 evaluaciones críticas, el grado de infección secundaria y los microorganismos presentes, la cantidad de pérdida de tejidos blandos; los factores de riesgo con la seguridad de someterse a la cirugía. Por lo tanto, dividir las cirugías en 4 tipos básicos: 1) con resecciones inmediata placa rígida de reconstrucción, 2) resecciones con retraso placa rígida reconstrucciones, 3) con resecciones o sin placa rígida, sino que requieren reconstrucciones sustitución de tejidos blandos, y 4) retraso en el injerto óseo y reconstrucciones; osteonecrosis de la mandíbula inducida por bifosfonatos orales que contienen nitrógeno es siempre mas resoluble mediante la suspensión temprana de drogas según el protocolo, lo que resulta en la resolución espontánea en el 50% de los casos y en un desbridamiento con resolución en el otro 50% . En estos casos, el valor del Telepéptido C-Terminal (CTX) 150 pg. / ml. o mayor se ha encontrado para ser el umbral en el que osteoclastos vuelve a niveles razonables y la curación del hueso es más previsible. Sin embargo, el CTX es sólo una guía que debe ser correlacionada

con la historia del paciente, concomitante con las drogas, y el examen clínico; ello sólo es fiable en casos de no tener cáncer el paciente y o en pacientes con cáncer sin metástasis, debido a que el cáncer confunde los efectos sobre el hueso. La prueba CTX no es fiable en pacientes reumatoides con antecedentes de metotrexato, o el uso de prednisona.

El estándar de técnicas de injerto y la colocación de implantes dentales. Las directrices son menos de 100 pg. / ml. de alto riesgo, 100 pg. / ml. a 150 pg. / ml. riesgo moderado y más de 150 pg. / ml. riesgo mínimo⁷⁹.

Una serie de términos se aplican a este fenómeno de osteonecrósis y tal vez el término descriptivo bifosfonatos osteonecrosis tiene más mérito. Pero la inquietante similitud de este siglo 21 con el proceso de la enfermedad el siglo 19 la enfermedad conocida como phossy mandíbula es sorprendente.

Aunque puede haber otros factores atenuantes, como la salud oral, quimioterapia, historia, estado inmune, el estado funcional de Karnofsky, o índice de Kaplan-Feinstein, bifosfonatos parece ser el componente necesario en los casos de bifosfonatos en mandíbula. Se ha examinado 20 casos sospechosos de phossy en mandíbula y las típicas características histopatológicas de bifosfonatos en mandíbula, se presentaron casos que son notablemente similares.

Características histopatológicas de bifosfonatos en mandíbula mostraron intactos los canales vasculares, incluso en zonas con infiltrado inflamatorio agudo y sobrecrecimiento bacteriano; fragmentos óseos no vitales con evidencia de reducción y acción osteoclástica.

El histórico phossy o enfermedad mandíbula parece servir como una posible enfermedad análoga para la investigación y el tratamiento actual de bifosfonatos en mandíbula, la prevención y detección temprana de los pacientes en riesgo deben ser la principal preocupación⁸⁰.

Una muestra de 87 pacientes italianos fueron identificados y estudiados que presentaron BRONJ en el tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos; pertenecientes a 8 centros clínicos italianos; 77/87 (88,5%) de los pacientes de la muestra utilizan alendronato como un tipo de bifosfonatos, la duración del tratamiento con bisfosfonatos oscilaron entre 2 y 200 meses, donde el 51,7% de los pacientes estaban en tratamiento con una media de ≤ 38 meses. BRONJ se asoció significativamente con la edad y un aumento del riesgo de la localización mandíbular ($p = 0,002$, OR = 6.36, 95% CI = [1,89; 21,54])⁸¹.

Resumen de artículos hallados de osteonecrosis inducidos por bifosfonatos.

Autor, año de referencia	Nº Pacientes	Sexo n,		Diagnóstico primario (n=)	Lugares de ON(n=)	Procedimiento quirúrgico previo n(%)	BFs (n=)
		H	M				
Marx 2003	36	Sd	Sd	NM(18) CM(17) Osteoporosis(1)	Mb(29) Mx(5) Ambos(2)	28(78)	PA(24) ZO(6) PA+ZO(6)
Wang y cols., 2003	3	0	3	CM(3)	Mb(1) Mx(2)	2(67)	PA(3)
Migliorati y cols., 2003	5	Sd	Sd	Sd	Crsta milohiodea(3) Lugar exodoncia(2)	2(40)	PA(Sd) ZO(Sd)
Barrientos Lezcano y cols., 2003	3	0	3	CM(1) MM(2)	Mb(2) Mx(1)	2(3)	ZO(2) ALE(1)
Ruggiero y cols., 2004	63	18	45	NM(29) CM(21) CP(3) CPI(1) Leiomiomasarcoma uterino(1) Leucemia(1) Osteoporosis(7)	Mb(39) Mx(23) Ambos(1)	54(86)	PA(34) ZO(9) PA+ZO(13) ALE(5) RI(1) ALE+ZO(1)
Estilo y cols., 2004	13	4	9	CM(9) MM(4)	Mb(6) Mx(5) Ambos(2)	9(69)	BF Intravenosos no especificados
Lugassy y cols., 2004	3	2	1	MM(3)	Mb(3)	1(33)	PA ZO
Marx y cols., 2005	119	Sd	Sd	MM(62) CM(50) CP(4) Osteoporosis(3)	Mb(81) Mx(33) Ambos(5)	55(46)	ZO(48) PA+ZO(36) PA(32) ALE(3)
Bagán y cols., 2005	10	2	8	CM(6) MM(4)	Mb(5) Ambos(5)	7(70)	ZO(2) PA(4) PA+ZO(4)

Migliorati y cols., 2005	18	4	14	CM(5) MM(3) CP(2) Cáncer de ovario(1) Cáncer ovario/mama(1) Osteoporosis(3)	Mb(n=8) Mx(n=2) Ambos(n=1) Desconocido(n=7)	6(33)	ZO(8) PA+ZO(66) PA(3) ALE(1)
Purcell y Bold 2005	13	7	6	CM(5) CP(4) MM(3) Osteoporosis(1)	Mb(4) Mx(2) Desconocido(7)	5(38)	ZO(9) PA(2) PA+ZO(1) ALE(1)
Pires y cols., 2005	12	9	3	CM(6) MM(4) CP(1) CPI(1)	Mb(8) Mx(3) Ambos(1)	8(67)	PA+ZO(5) PA(4) ZO(3)
Bamias y cols., 2005	17	10	7	MM(11) CP(3) CM(2) Otras neoplasias(1)	Mb(14) Mx(3)	13(76)	PA+ZO(9) ZO(7) ZO+IB(1)
Melo y Obeid, 2005	11	7	4	CM(3) MM(7) CPI(1)	Mb(8) Mx(2) Ambos(1)	9(82)	ZO(4) PA(4) PA+ZO(3)
Carter y cols., 2005	5	3	2	MM(2) Enfermedad de Paget(3)	Mx(4) Ambos(1)	4(80)	PA(4) ALE(1)
Merino y cols., 2005	4	0	4	CM(2) MM(1) Mesotelioma Pleural(1)	Mb(3) Mx(1)	1(25)	PA(2) ZO(2)
Melo y Obeid 2005	1	0	1	CM(1)	Mx(1)	1(100)	ZO(1)
Vannuchi y cols., 2005	1	0	1	MM(1)	Mb(1)	Sd	ZO(1)
Schirmer y cols., 2005	6	4	2	MM(4) CM(2)	Sd	Sd	Sd
Viale y Lin 2005	1	0	1	CPI(1)	Mb(1)	0	ZO(1)
Maerovoet y cols., 2005	9	Sd	Sd	MM(4) CM(5)	Sd	Sd	ZO(Sd) PA(Sd)
Sarathy y cols., 2005	2	2	0	CP(2)	Mb(1) Mx(1)	0	PA(1) ZO(1)

Ficarra y cols., 2005	9	3	6	MM(3) CM(3) CP(1) CPI(1) Linfoma no Hodkin(1)	Mb(7) Ambos(2)	9(100)	PA(Sd) ZO(Sd)
Bagán y cols., 2006	20	5	15	CM(10) MM(9) CP(1)	Mb(11) Mx(1) Ambos(8)	11(55)	ZO(9) PA+ZO(6) PA(5)
Khamaisi y cols., 2006	19	5	14	CM(8) MM(6) CP(1) Linfoma no- Hodkin(2) Osteoporosis(1) Artritis reumatoide(1)	Mb(10) Mx(8) Ambos(1)	13(68)	PA(14) ZO(2) ALE(3)
Zarychanski y cols., 2006	12	7	5	MM(10) CM(1) Cáncer Renal(1)	Mb(10) Mx(1) Ambos(1)	7(58)	PA(12)
Farrugia y cols., 2006	23	Sd	Sd	Metástasis óseas (18) Osteoporosis/ enf Paget(5)	Sd	Sd	ZO y/o PA(18) ALE(5)
Badros y cols., 2006	22	17	5	MM(22)	Mb(15) Mx(2) Ambos(5)	12(55)	PA(3) ZO(2) P+Z(17)
Nase y cols., 2006	1	0	1	Osteoporosis(1)	Sd	1(100)	Sd
Hansen y cols., 2006	8	3	5	MM(5) CM(3)	Mb(4) Mx(3) Ambos(1)	6(75)	ZO(1) PA+ZO(6) ZO+IB(1)
Hansen y cols., 2007	26	13	3	MM(10) CM(9) CP(6)	Mb(13) Mx(7) Ambos(6)	18(69)	ZO(Sd) PA(Sd)
Magopulos y cols., 2007	60	Sd	Sd	Sd	Mb(30) Mx(22) Ambos(8)	Sd	ZO(Sd)
Montarezi y cols., 2007	1	1	0	MM(1)	Mb(1)	1(100)	CLO(1)
Borras-Blasco y cols., 2007	1	1	0	CPI(1)	Mb(1)	1(100)	ZO(1)

García— Sáenz y cols., 2007	3	3	0	CP(3)	Mb(3)	2(67)	ZO(3)
Goss A. y cols., 2007	1	0	1	Osteoporosis	Mb(1)	Sd	ALE(1)
Estilo y cols., 2008	35	Sd	Sd	CP(Sd) CM(Sd) MM(Sd)	Mb(21) Mx(12) Ambos(3)	18(51)	PA(Sd) ZO(Sd) PA+ZO(Sd)
Bocanegra y cols., 2008	2	1	1	CO(1) CM(1)	Mb(1)	1(50)	ZO(2)
André Borda y cols., 2008	1	1	0	MM	Mb	Sd	ZO
Smith y cols., 2009	1	1	0	Cáncer de páncreas(1)	Sd	Sd	Sd
Cetiner y cols., 2009	5	4	1	MM(5)	Mb(2) Mx(1) Ambos(2)	5(100)	ZO(5)
Naik y Russo 2009	1	1	0	MM	Mx	Implante	PA
Tong y cols 2010	2	0	2	Osteoporosis(2)	Mb(2)	2(100)	RI(1) ALE(1)

Abreviaturas:

ALE: Alendronato, BF: Bisfosfonato, CM: Cáncer de mama, C: Cáncer de Próstata, CPI: Cáncer de pulmón, IB: Ibandronato, Mb: Mndíbula, MM: Mieloma Múltiple, Mx: Maxilar, ON: Osteonecrosis, PA: Pamidronato, RI: Risedronato, Sd: Sin datos, ZO: Zoledronato.

2.HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis del trabajo

La relación con bifosfonatos por vía oral y basándonos en los datos publicados, el riesgo de osteonecrosis de los maxilares es bajo, entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes por año de tratamiento⁵⁰. Es probable que estas cifras puedan cambiar en los años siguientes⁸². Esta incidencia puede cambiar con la mejora del paciente, el diagnóstico de la enfermedad, la duración de la exposición, el modo de administración del medicamento y un mejor análisis de la evolución de los casos^{83, 84, 85}.

Que se hayan realizado más de 190 millones de prescripciones, en todo el mundo, confirma la eficacia clínica de los bifosfonatos por vía oral para el tratamiento de osteoporosis/osteopenia³⁶.

El tratamiento quirúrgico de la osteonecrosis de los maxilares es discutido ante la evolución de los casos así como las recidivas dando lugar en muchos casos a mas exposición ósea^{86, 87} y los protocolos de tratamiento cambian constantemente variando de acuerdo a cada grupo de investigadores o estadio de la enfermedad^{60, 84, 85, 88, 89, 90, 91, 92, 93}.

Por toda esta información y recolección de las diferentes investigaciones realizadas por otros autores, así como la presencia de osteonecrosis post tratamiento implantológico nos planteamos la siguiente hipótesis:

Los bifosfonatos inducen a la osteonecrosis de los maxilares post tratamiento implantológico.

2.2 Objetivos

La comunidad científica tiene un gran desconocimiento de la etiopatogenia, curso clínico y tratamientos adecuados; intentamos averiguar: la incidencia de osteonecrosis en pacientes post tratamiento implantológico y su posible relación con el tratamiento con bifosfonatos en 2 Clínicas de Madrid.

Los objetivos que se buscan en este trabajo son:

1. Evaluar si los bifosfonatos inciden en la osteonecrosis de los maxilares en pacientes post tratamiento implantológico.
2. Evaluar clínica y radiográficamente los cambios secuenciales en pacientes sometidos a tratamiento implantológico que recibieron bifosfonatos.
3. Evaluar si la terapia con bifosfonatos favorece o no, la osteointegración de los implantes.

Luego de lograr estos objetivos, los profesionales, ya sean odontólogos o maxilofaciales; podrán utilizar los resultados en su práctica cotidiana de su consulta u hospital, evitando se produzca osteonecrosis en sus pacientes que son medicados con bifosfonatos.

3.MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Material

Se utilizaron las historias clínicas de todos los pacientes asistidos del año 2005 a octubre 2012 del Instituto Bucofacial RP&M ubicado en Madrid y la Clínica Dental Chamon con más de 1.080 tratamientos realizados tales como: implantes, exodoncia de tercer molar, quistes, exodoncia de otras piezas y apicectomía en diferentes pacientes, y más de 3.500 pacientes que requerían tratamientos de odontología general; por tener accesibilidad a esos pacientes.

Se encontró relación entre pacientes que se les había colocado implantes y la toma de bifosfonatos a los cuales se les procedió a llamar. Cabe recalcar que el Instituto Bucofacial RP&M es de referencia para los tratamientos quirúrgicos que se realizan en la actividad privada al ser un equipo médico odontológico que presta servicios a más de 50 clínicas en España así como en diferentes hospitales. Se revisaron 4.220 historias clínicas.

3.1.1 Material Clínico

El presente estudio retrospectivo se ha desarrollado durante el período 2005 – 2012, obteniendo la muestra en la clínica privada Instituto Bucofacial RP&M y la Clínica Dental Chamon. El material utilizado como muestra poblacional, consistió en todas las historias de los pacientes que fueron recetados con bifosfonatos utilizando los datos obtenidos de las historias clínicas.

Se ha seleccionado una muestra según los datos clínicos de pacientes que tomaban bifosfonatos, teniendo en cuenta las siguientes variables:

- Tipo de bisfosfonato.
- Sexo.
- Edad.

3.1.2 Criterios de inclusión y exclusión

La selección de la muestra para el estudio se llevó a cabo siguiendo los criterios de inclusión y exclusión que se describen a continuación:

Criterios de Inclusión

Para el estudio se seleccionaron todos los pacientes mayores de 35 años que han manifestado tratamientos con bifosfonatos tanto por vía oral como intravenoso que antes de la colocación del implante dental:

- No han manifestado lesiones ulcerosas previas al tratamiento en boca.
- No tuvieran signos de necrosis ni de maxilar ni de mandíbula.
- No presentaran imagen radiográfica con pérdida ósea ni reabsorción de cresta.
- No presentaran imagen de ligamento periodontal con ensanchamiento patológico.
- No presentaran fistula.

Así como también los de la AAOMS^{60, 94}:

1. Tratamiento actual o previo con bifosfonatos;
2. Presencia de hueso necrótico expuesto en la región máxilofacial que persiste más de 8 semanas;
3. Ausencia de radioterapia en los maxilares. Modificados posteriormente por Bagán en 2008⁹⁵, considerando que la presencia de fístulas, sin exposición de hueso necrótico es un estadio incipiente de ONM.

Criterios de Exclusión

Del presente estudio se excluyeron aquellos pacientes que no se encontraban bajo terapia de bifosfonatos:

- Pacientes con enfermedad periodontal crónica avanzada o aguda.
- Paciente que haya recibido radioterapia de cuello o cabeza.
- Pacientes que han presentado alveolitis post extracción.
- Pacientes que han manifestado pérdida de implante dental.

3.1.3 Metodología del trabajo

La selección de los casos fue realizada partiendo de los datos obtenidos de la anamnesis de la historia clínica de los pacientes, la exploración clínica y radiográfica tomando en cuenta los criterios antes mencionados.

Seguimiento post operatorio:

Se llevara a cabo una revisión clínica y radiográfica de los pacientes que acudieron a la clínica para estudio o control de las lesiones en boca.

Sabiendo que existen muy pocas experiencias clínicas previas conocidas sobre estudios de pacientes que manifiesten una terapia con bifosfonatos, se procedió a contactar con los pacientes para conocer el estado de los mismos.

A todos los pacientes que participaron en nuestro estudio, se les realizó una historia clínica completa. En la misma, se efectuó un especial énfasis en aquellos factores de riesgo, enfermedades y medicación que pudiera tener influencia sobre el metabolismo mineral óseo.

Antes de efectuar el cuestionario de salud general y odontológico, se procedió a realizar una revisión de su historia clínica existente en el archivo de la clínica, para comprobar su diagnóstico primario y pruebas realizadas tanto desde el punto de vista bucal y medico. A los pacientes se les explicaba en qué consistía su patología de osteonecrosis de los maxilares si la presentaban, y las recomendaciones a seguir para el tratamiento dental, periodontal o protésico que precisaban así como consejos de higiene y hábitos saludables para una mejor salud general.

Una lista de publicaciones pertinentes fue compilado; esta lista de referencia se elaboró utilizando Medline / Búsquedas en PubMed, la revisión de los procedimientos nacionales de reuniones de la sociedad académica, búsquedas en Google, y acceder a las referencias citadas; todas las publicaciones fueron identificadas.

Los Sistemas Informáticos utilizados para el registro procesado y evaluación de nuestra muestra fueron los siguientes:

- Microsoft Access.
- Microsoft 2010.
- Microsoft Excel.
- Microsoft Office picture manager.

3.1.4 Material Bibliográfico

- Biblioteca de la Facultad de Medicina de la U.C.M.
- Biblioteca de la Facultad de Odontología de la U.C.M.

3.2 Caracteres estudiados

Descriptivas de las variables de edad, sexo, revisiones dentales, tipo de bisfosfonato, diagnóstico y tratamiento; región de tratamiento.

Edad:

DESCRIPCIÓN: Parámetro numérico valorado en años.

Sexo:

DESCRIPCIÓN: Masculino y Femenino.

VARIABLES: (0) Masculino
(1) Femenino

Revisiones:

DESCRIPCIÓN: Indicativo de nivel social.

VARIABLES: (0) Revisión dental, no acude o acude sólo en caso de urgencia.
(1) Revisión dental como mínimo 1 vez al año.

Tipo de Bifosfonatos:

DESCRIPCIÓN: Oral o intravenoso.

VARIABLES: (0) Oral.
(1) Intravenoso.

Diagnóstico:

DESCRIPCIÓN: Osteoporosis, cáncer.

VARIABLES: (0) Osteoporosis.
(1) Cáncer.

Osteonecrosis:

DESCRIPCIÓN: Maxilar ó mandibular.

VARIABLES: (0) Maxilar.
(1) Mandibular.

Región de tratamiento

DESCRIPCIÓN: Maxilares.

VARIABLES: (0) Maxilar.
(1) Mandíbula.

3.3 Método de nuestro estudio

En cada revisión se realizó una evaluación clínica mediante anamnesis, exploración, percusión, en el caso de implantes y exploración visual y palpación de los tejidos blandos, valorando la existencia de: signos de inflamación, cambio de color, acceso o fistula en los tejidos blandos, dolor espontáneo o a la percusión.

Se analizaron también las radiografías de los pacientes en la revisión posterior en consulta; con el fin de determinar la existencia de:

- Pérdida ósea.
- Falta de osteo integración del implante.
- Osteonecrosis de los maxilares.

4.RESULTADOS

La muestra seleccionada se conformó por: 40 personas, siendo 37 de ellos pacientes bajo la terapia de bifosfonatos orales y 3 con bifosfonatos intravenoso. De ellos 37 padecían de osteoporosis, 2 de cáncer de mama y 1 de cáncer de próstata; los 3 pacientes de cáncer están bajo terapia de bifosfonatos por vía intravenoso, mientras que los 37 con osteoporosis están bajo terapia de bifosfonatos oral; de los cuales, 6 pacientes son de sexo masculino, mientras que 34 pacientes son de sexo femenino.

Sexo de los pacientes con terapia de bifosfonatos

Sexo	Nº Pacientes	Porcentaje
Masculino	6	15%
Femenino	34	85%
	40	100%

Se realizaron 66 tratamientos implantológicos. Finalmente la distribución de los tratamientos implantológicos según la zona fue de maxilares 24, mandibulares 21 y ambos 21.

Se utilizó la visioradiografía en aquellos pacientes que se presentaron a la clínica luego del contacto con ellos.

4.1 Evaluación Clínica

Después de la revisión clínica realizada, se encontró osteonecrosis con pérdida de implante en una paciente de más de 65 años que tomaba bifosfonatos orales, diagnosticada de osteoporosis.

Cabe recalcar que no se ha considerado el intervalo de tiempo entre los tratamientos aplicados y el tiempo de la terapia con bifosfonatos al hacer el examen clínico, en la mucosa no se presentaron signos de inflamación, ni ulceraciones, accesos, fistulas, mucho menos cambio de color. Los pacientes evaluados no refirieron haber padecido o padecer dolor, esa fue la misma respuesta en los pacientes por contacto telefónico.

Sin embargo, se encuentra un caso de incidencia de osteonecrosis con pérdida de implante a la altura de la pieza 16 (implante 4.1x10 de la marca best fit), en paciente de sexo femenino con 68 años; que padecía de osteoporosis, la cual tomaba desde hace 15 años alendronato (Fosamax®) en una dosis semanal única de 70 mg. la administración semanal resulta evidentemente más cómoda que la diaria y presenta una mejor tolerancia digestiva; a la cual se colocaron 6 implantes de 4.1x10 de la marca best fit en la posición 16, 14, 12, 22, 24 y 26 en el maxilar con fecha 20/10/2009.

En la mandíbula se colocaron 5 implantes 2 de 5.1x14, a nivel del 33 y 43; 1 de 4.1x14 a nivel del sínfisis y 2 de 3.5x14 a nivel de 35 y 45 respectivamente, el 27/04/2010.

Se le aplicó tratamiento quirúrgico al único paciente que manifestó osteonecrosis del maxilar y retiro del implante así como antibioterapia, clorhexidina al 0.20 % cambiando el bifosfonatos oral por ranelato de estroncio (protelos®) vía oral, conforme lo indican algunos autores^{28, 44, 96, 97, 98}. Tomar separado de las comidas, preferiblemente al acostarse y al menos 2 horas después de tomar alimentos. Logrando buenos resultados hasta el momento.

El paciente firmo previamente, un consentimiento informado escrito, especificando que se le ha informado de una posible complicación.

4.2 Evaluación radiográfica

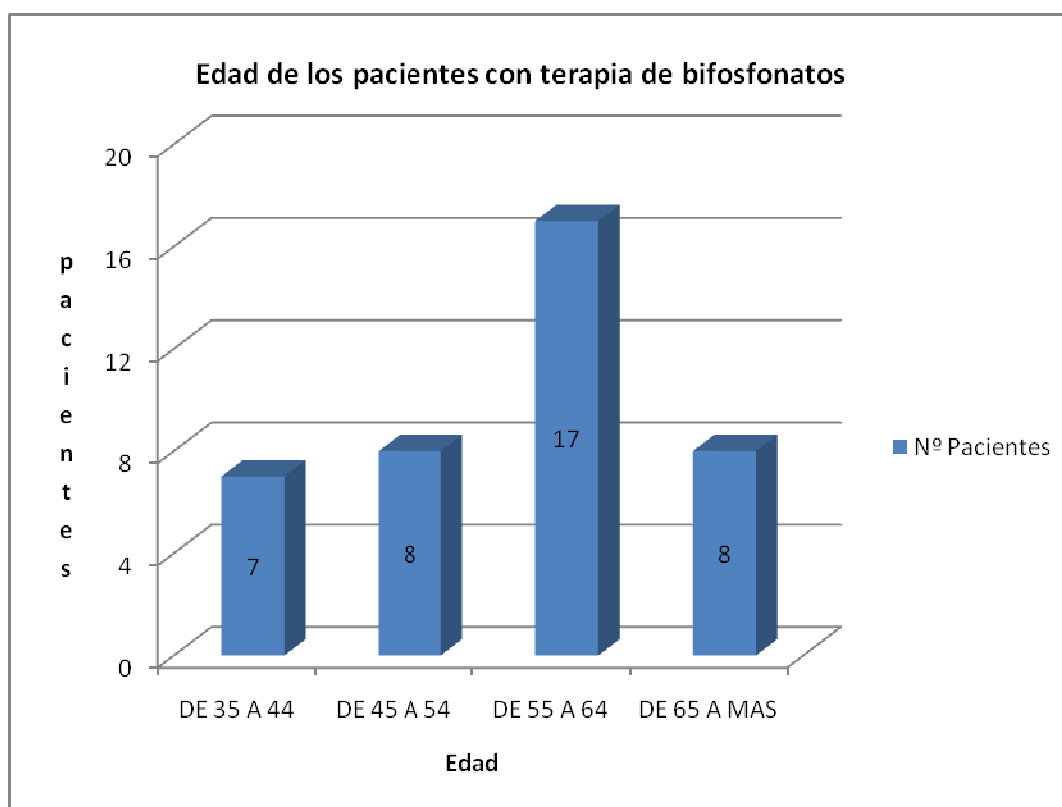
Se encontró 1 hallazgo radiológico de interés en un pacientes post tratamiento implantológico.

En los controles presento pérdida ósea y presencia de imágenes radiográficas de reabsorción, con pérdida ósea e imagen radiolúcida alrededor del implante 1,6; posteriormente, en una nueva radiografía se observa el secuestro óseo sin el implante.

4.3 Análisis estadístico

Edad de los pacientes con terapia de bifosfonatos

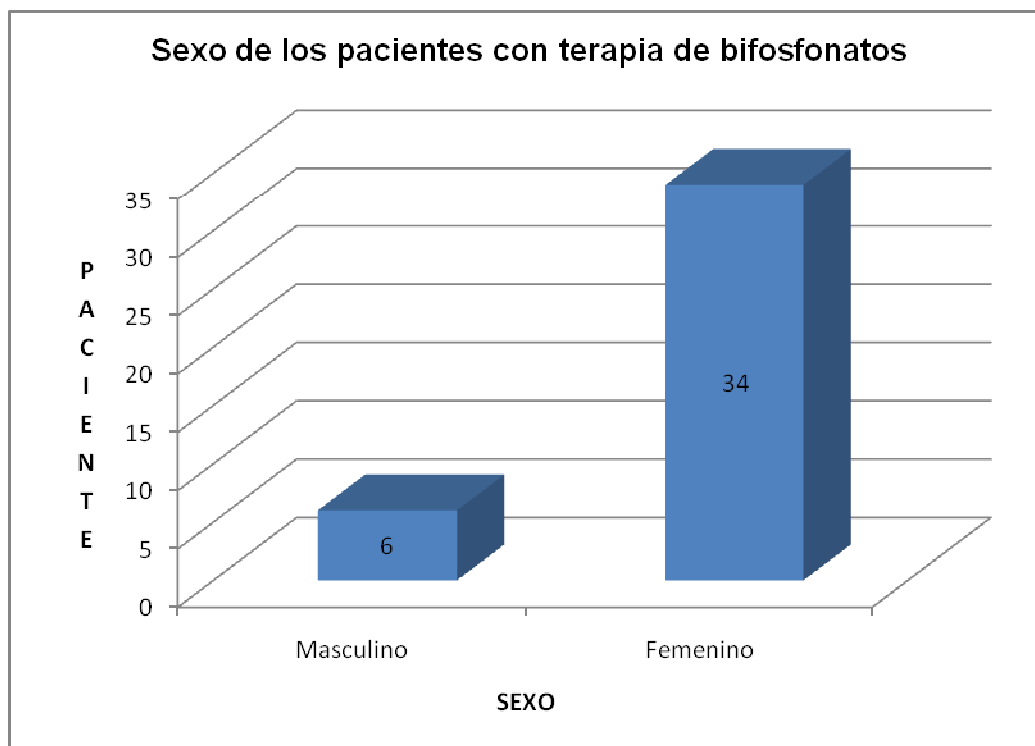
Edad	Nº Pacientes	Porcentaje
DE 35 A 44	7	18%
DE 45 A 54	8	20%
DE 55 A 64	17	43%
DE 65 A MAS	8	20%
	40	100%



La edad de mayor incidencia en la toma de bifosfonatos fue de de 55 a 64 años.

Sexo de los pacientes con terapia de bifosfonatos

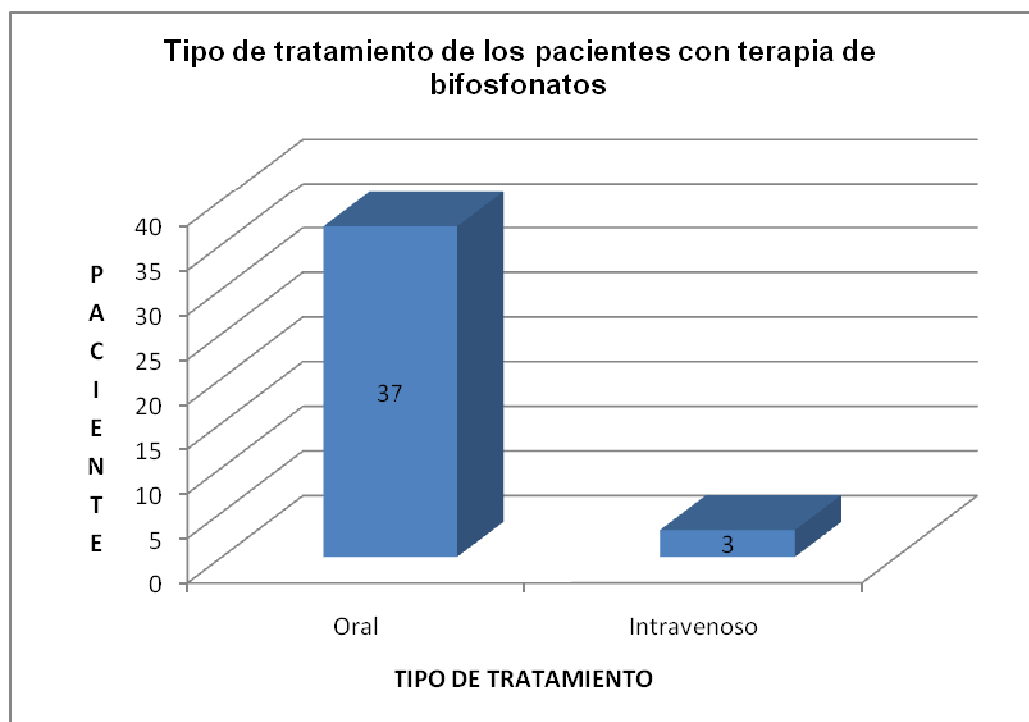
Sexo	Nº Pacientes	Porcentaje
Masculino	6	15%
Femenino	34	85%
	40	100%



La terapia con bifosfonatos en el sexo femenino estaba en un rango de 6 a 1.

Tipo de tratamiento de los pacientes con terapia de bifosfonatos

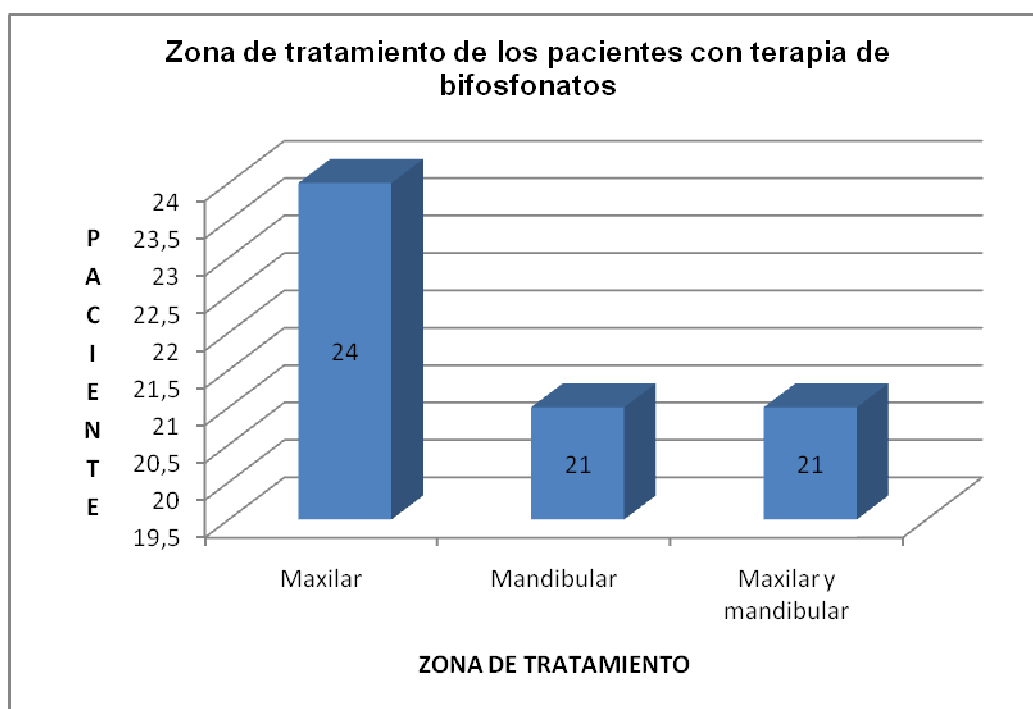
Terapia de Bifosfonato	Nº Pacientes	Porcentaje
Oral	37	92,5%
Intravenoso	3	7,5%
	40	100,0%



La terapia con bifosfonatos oral fue la más utilizada, llegando a un 92.5% de la muestra.

Zona de tratamiento de los pacientes con terapia de bifosfonatos

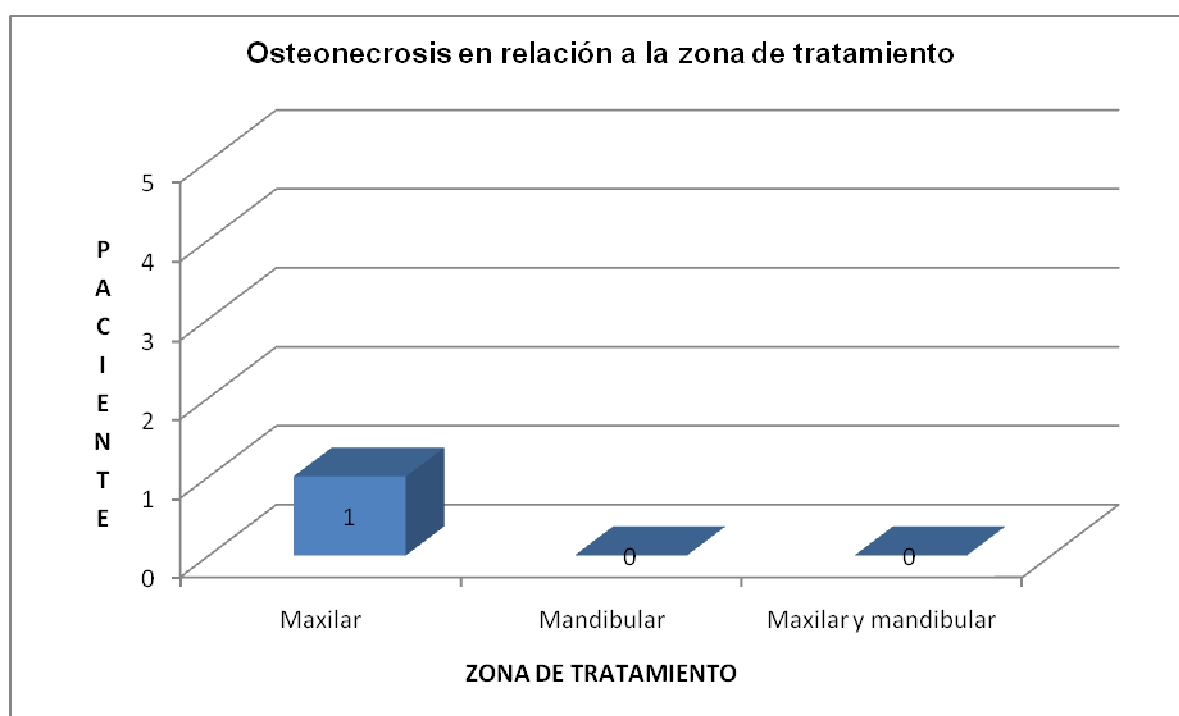
Zona de tratamiento	Nº Pacientes	porcentaje
Maxilar	24	36%
Mandibular	21	32%
Maxilar y mandibular	21	32%
	66	100%



La zona de tratamiento sólo maxilar fue la más tratada, con un 36% de los tratamientos.

Osteonecrosis en relación a la zona de tratamiento

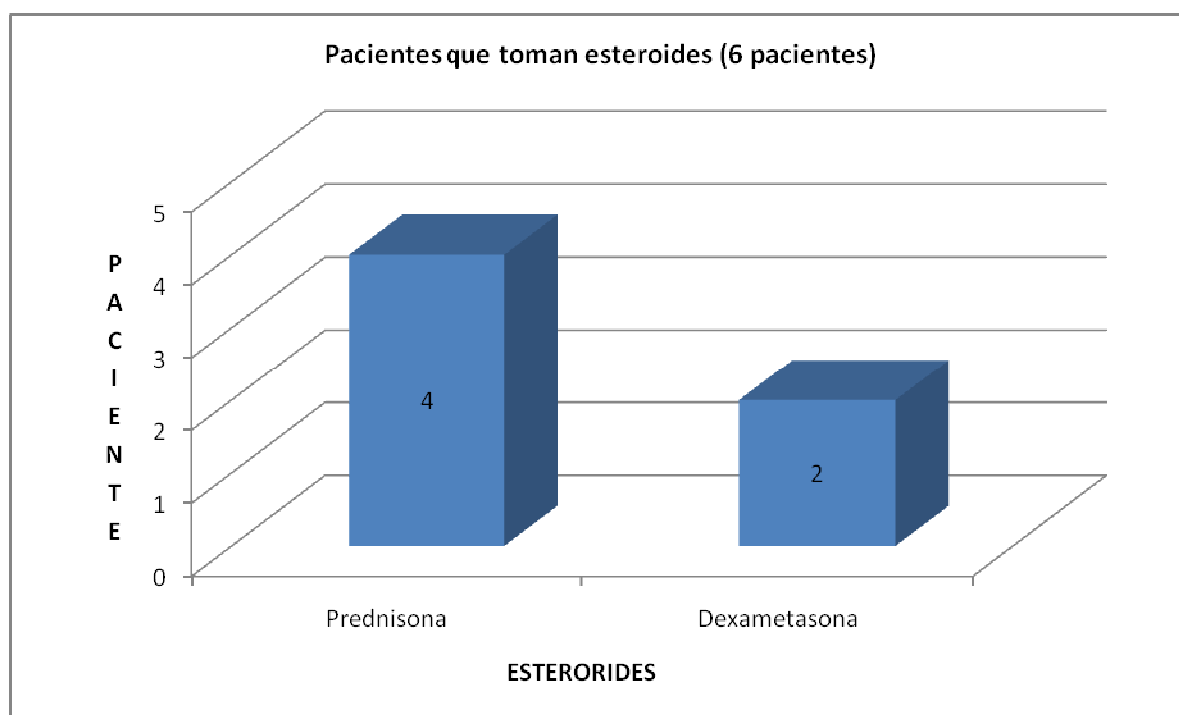
Zona de tratamiento	Nº Pacientes	Porcentaje
Maxilar	1	100%
Mandibular	0	0%
Maxilar y mandibular	0	0%
	1	100%



En la región maxilar se encontró osteonecrosis inducida por bifosfonatos con un 100%.

Pacientes que toman esteroides (6 pacientes)

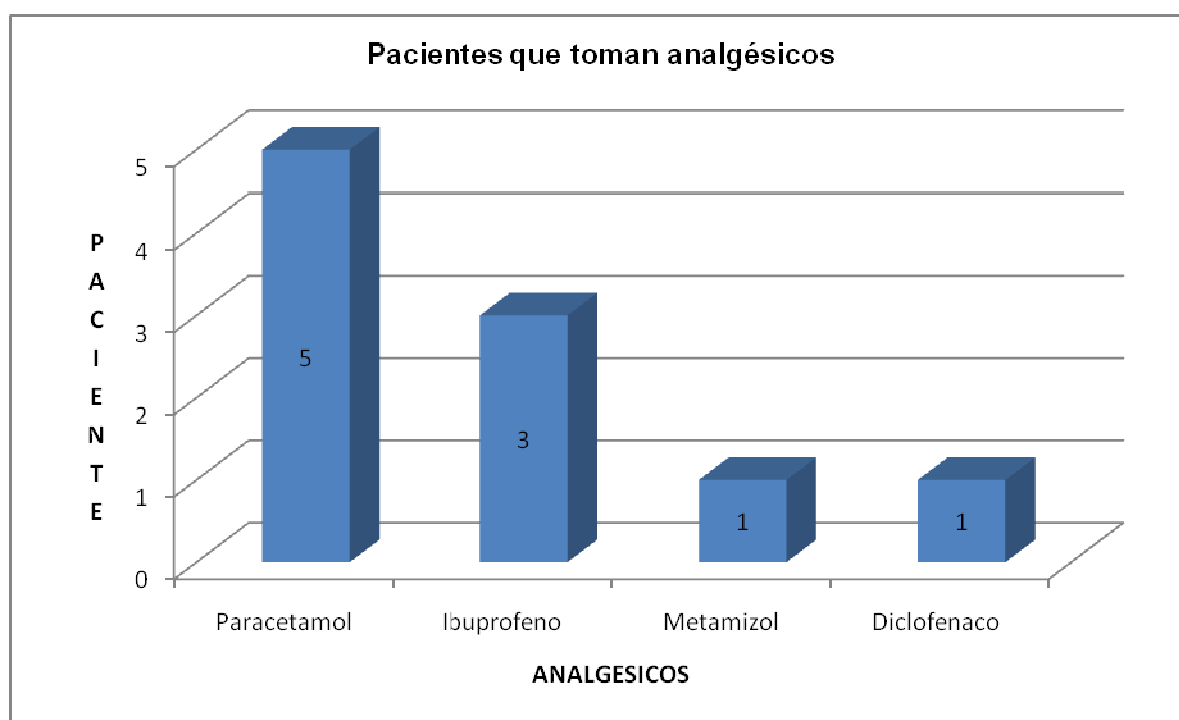
Esteroides	Nº Pacientes	Porcentaje
Prednisona	4	67%
Dexametasona	2	33%
	6	100%



El 10% de los pacientes había tomado esteroides (4) historia clínica inicial, actualmente lo toma el 15 % (6) al momento del control; por lo tanto, los pacientes, tomaron esteroides de forma concomitante a bifosfonatos. El más utilizado fue la prednisona en el 67% y dexametasona en el 33%.

Pacientes que toman analgésicos

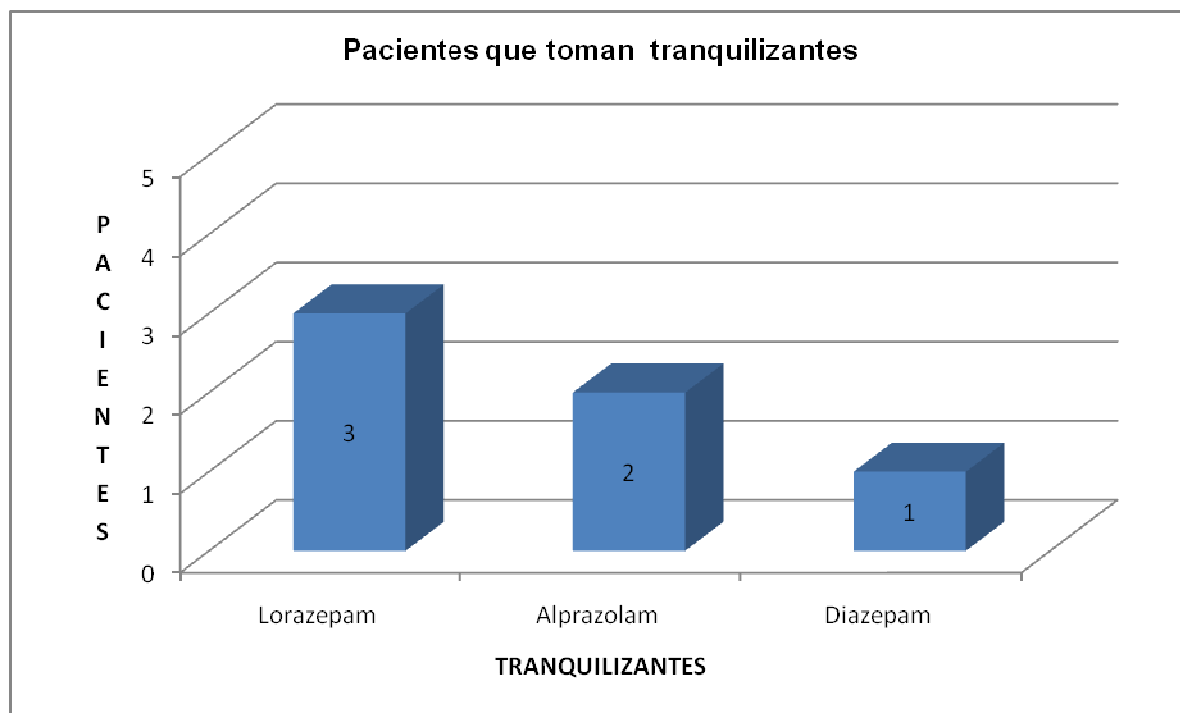
Analgésicos	Nº Pacientes	Porcentaje
Paracetamol	5	50%
Ibuprofeno	3	30%
Metamizol	1	10%
Diclofenaco	1	10%
	10	100%



Los analgésicos fueron muy variados, en función del dolor que presentaban por su enfermedad, según el caso; entre ellos: paracetamol (50%), ibuprofeno (30%), metamizol (10%) y diclofenaco (10%).

Pacientes que toman tranquilizantes

Tranquilizantes	Nº Pacientes	Porcentaje
Lorazepam	3	50%
Alprazolam	2	33%
Diazepam	1	17%
	6	100%



El 15% de la muestra (6 pacientes) tomaban tranquilizantes, los más usados fueron el lorazepam (50%) y el alprazolam (33%) y diazepam (17%).

Y un 10% (4 pacientes), con tratamiento para el insomnio: zolpidem y brotizolam.

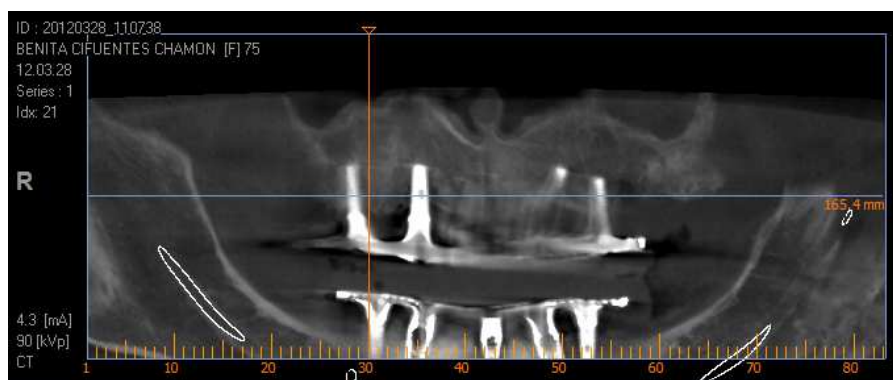
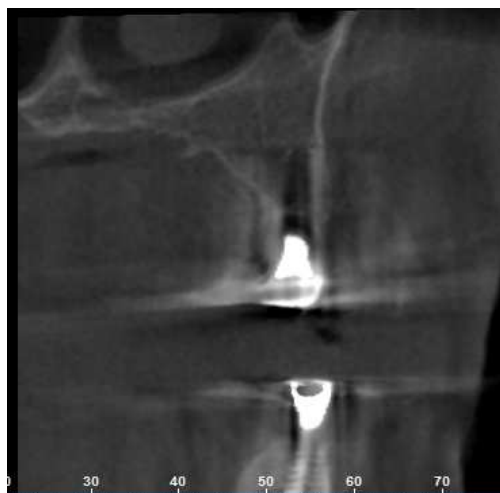




Foto de pérdida del implante con secuestro óseo de aprox. 10 x 10 x 11 mm.



5.DISCUSION

La relación entre el uso de bifosfonatos y osteonecrosis de mandíbula fue reportada por primera vez en 2003^{37, 99}. Posteriormente, han sido comunicados más de 12 000 casos en artículos científicos, editoriales, cartas al editor y congresos científicos; y un sin número de protocolos en el tratamiento de la enfermedad, en los que existe una importante asociación entre osteonecrosis de los maxilares y bifosfonatos^{38, 51, 80, 84, 82, 100}. Esta asociación es mayor en pacientes con mieloma múltiple o metástasis óseas de tumores sólidos.

Estos pacientes fueron tratados generalmente por vía parenteral con bifosfonatos de alta potencia, pero el número de pacientes con osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos orales para la osteoporosis va en aumento tal es el caso de nuestro estudio¹⁰¹.

El uso de bifosfonatos a largo plazo se ha conocido como un efecto secundario devastador de la osteonecrosis de los maxilares, aunque realmente, todavía no se ha establecido una relación causa efecto de estos fármacos sobre la osteonecrosis de los maxilares¹⁰².

En nuestro estudio de osteonecrosis inducido por bifosfonatos encontramos casos de malignidad que por su escasa muestra (3 pacientes) de 40 no presentaron diferencias clínicas orales.

a. Casos de bifosfonatos osteonecrosis mandibular asociados en pacientes con la osteoporosis. Revisamos la literatura publicada relativa a los casos de osteonecrosis mandibular en asociación con la osteoporosis y la enfermedad de Paget.

Realizamos una búsqueda de bibliografía y elaboramos una lista de publicaciones relevantes, revisando cada una de las publicaciones, el número de sujetos en cada estudio, el tipo de bifosfonatos (s) utilizado, la duración de la exposición bifosfonatos, el sitio de la lesión bucal (s), la presentación clínica, el tipo de lesiones intraorales predisponentes, y cualquier otra información de interés del estudio se incluyeron^{7, 22}.

b. Casos de bifosfonatos osteonecrosis mandibular asociados en pacientes con malignidad. Datos extraídos de la revisión de la literatura fueron evaluados para el tipo de publicaciones (caso, comentario, ensayo clínico, etc.).

Los datos clínicos presentados en la publicación se extrajeron y se incluyeron en la revisión^{103, 104}.

En ellas, el mayor grupo lo constituían pacientes afectados por Mieloma múltiple, seguido de pacientes con cáncer de mama. El género más afectado fue el femenino.

El promedio de edad fue de 65,5 años. La mandíbula resultó el hueso más comprometido. En las primeras publicaciones, el pamidronato se relaciona con mayor número de osteonecrosis de los maxilares que el zoledronato, sólo o combinado con pamidronato^{37, 67, 105, 106, 107, 108, 109}.

Sin embargo, parece que se invierte la tendencia en los años siguientes, siendo el zoledronato el principal causante de osteonecrosis de los maxilares.

Esto puede ser debido a que es un bifosfonatos de tercera generación, más potente, y a que se ha utilizado cada vez con mayor frecuencia; en nuestro estudio se presentó en el maxilar y en una paciente de sexo femenino^{86, 98, 106, 107, 110, 111, 112, 113, 114}.

En las fichas técnicas de Zometa ® (ácido zoledrónico) y Aredia ® (pamidronato disódico) se encuentran las siguientes recomendaciones:

“Los pacientes con cáncer deben someterse a una revisión dental antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos intravenoso. Evitar intervenciones dentales invasivas mientras estén recibiendo el tratamiento, ya que, en pacientes que desarrollen una osteonecrosis de los maxilares durante el tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta situación. En el caso de pacientes que requieran intervenciones dentales, no existen datos disponibles que sugieran que la interrupción del tratamiento reduzca el

riesgo de osteonecrosis de los maxilares. Actualmente, existe evidencia de la utilidad de la administración de bifosfonatos intravenoso en pacientes con procesos malignos durante dos años”¹¹⁵. Desde entonces, las recomendaciones de los expertos son controvertidas^{84, 82, 116}.

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de pirofosfato, un regulador natural del metabolismo óseo que es abundante en la matriz ósea. Estos compuestos inhiben la diferenciación de los precursores osteoclástica, conducen a la apoptosis osteoclastos y estimular la liberación osteoclástica de factor inhibidor de los osteoblastos¹⁸.

Numerosos estudios clínicos han demostrado que los bifosfonatos pueden reducir la incidencia de fracturas patológicas, dolor de huesos, los episodios de hipercalcemia y la necesidad de la radioterapia y la cirugía en pacientes con metástasis óseas osteolíticas^{14, 33, 34, 117}.

Además de los efectos adversos previamente asociados con el uso de los bifosfonatos, una nueva complicación ha sido recientemente descrita: osteonecrosis avascular de la mandíbula. La incidencia de esta complicación es de alrededor de 0,03% a 6,2%^{87, 104, 105, 118, 119, 120}.

Esta variación depende principalmente del tipo de análisis. Osteonecrosis se ha asociado con una amplia gama de condiciones, entre ellas el uso de corticosteroides, el alcoholismo, las infecciones, eventos, el almacenamiento, trastornos médula infiltrante enfermedades, defectos de coagulación y algunas enfermedades autoinmunes. Sin embargo, un gran número de casos de osteonecrosis idiopática se han descrito, sin un claro factor etiológico.

La función osteoclástica es parte del ciclo de recambio óseo. Si la función osteoclástica es severamente afectada, muriendo osteocitos que no se sustituye, y la red capilar en el hueso no se mantiene, lo que resulta en la necrosis ósea avascular. Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea y que se utilizan para la prevención y tratamiento de complicaciones esqueléticas, el

porqué se relacionan con osteonecrosis de los maxilares es difícil todavía de explicar. Podría contribuir el hecho de que los maxilares son huesos sometidos a una mayor remodelación ósea y que están en contacto directo con el ambiente séptico de la boca³⁸. Aunque para establecer realmente una relación causal serían necesarios más trabajos de investigación, ensayos clínicos controlados, randomizados, prospectivos y a doble ciego con una $p < 0,05\%$ ¹⁰². El ácido zoledrónico es el bifosfonato más potente investigado en ensayos pre-clínicos de la resorción ósea, al extenderse los tratamientos con bifosfonatos aumentan el riesgo de osteonecrosis, que con el uso de ácido zoledrónico y de pamidronato resulta un tratamiento superior a 36 meses.

Los informes han demostrado que la mayoría de los pacientes (69%) había perdido los dientes antes del desarrollo de la osteonecrosis¹²¹. Esto parece confirmar la importancia de este tipo de trauma como causa de la complicación, y puede explicarse por el hecho de que cuando las defensas locales se ven abrumadas por la infección, traumatismo o cirugía, diversos microorganismos pueden invadir la médula ósea. Además, la inhibición de la angiogénesis puede agravar este proceso por comprometer el abastecimiento a través de los tejidos vasculares cicatrización^{23, 24}. El consenso del panel español de expertos (2008), consideró varios criterios de diagnósticos de osteonecrosis de los maxilares en relación con los bifosfonatos intravenoso^{84, 82}.

1. Paciente que está o ha estado tratado con bifosfonatos intravenoso; 2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular. También pueden existir casos con dolor o fístulas; 3. El hueso expuesto presenta aspecto necrótico; 4. La lesión se presenta de forma espontánea o tras una cirugía dentoalveolar (en especial exodoncias); 5. Ausencia de cicatrización durante un periodo de al menos 6 semanas. El primer síntoma en nuestros pacientes es dolor, coincidiendo con otros estudios¹²², aunque el hueso expuesto estaba presente siendo un criterio de diagnóstico importante como se acepta por la mayoría de los autores^{85, 82, 101, 123}.

Un estudio que incluyó 225 pacientes mostró que el síntoma más común es el dolor de la osteonecrosis (94), seguida de la secreción purulenta (10), oroantral fístula (7), hinchazón (3) y fiebre (1). Se disponía de datos de sólo 115 (51,1%) de estos pacientes. En otros 14 pacientes (12,2%), la osteonecrosis fue asintomático y fue descubierto a través de las pruebas de rutina¹²⁴ en nuestros pacientes se manifestó con molestias.

Por lo tanto, para evitar la osteonecrosis, se recomienda que los pacientes que están a punto de comenzar la terapia con un bifosfonatos examen dental completo con el fin de detectar posibles infecciones existentes, comprometidas y dientes o dentaduras que no encajan adecuadamente. Si la terapia con bifosfonatos se puede retrasar, la cirugía de prevención para eliminar posibles infecciones se debe realizar. Además, toda la mandíbula o maxilar a pesar de un procedimiento de elección de curación se debe evitar. Adecuada salud dental durante el tratamiento es crucial, y todos los pacientes deben ser informados de la importancia de una buena higiene bucal. Además, una inspección visual por un oncólogo y una evaluación de rutina por un odontólogo son importantes.

Si se desarrolla la osteonecrosis, no pueden lograr el acceso quirúrgico a través de los beneficios de la terapia antimicrobiana. La interrupción de la terapia de bifosfonatos puede ser considerado en los casos graves, si los beneficios superan a los riesgos de eventos esqueléticos, aunque no se han observado mejoras en los casos publicados hasta la fecha. Ya se van describiendo casos en la literatura (8,4%) de osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos vía oral, como el alendronato, el ibandronato, el risedronato o el clodronato^{12, 37, 67, 103, 110, 113, 125, 126, 127, 128}.

En nuestro estudio el 92.5 % de los casos está asociado a bifosfonatos vía oral, se relaciona con alendronato, al igual que en otras series donde el alendronato es el más identificado^{89, 128}, posiblemente porque el alendronato es el bifosfonatos vía oral más recetado.

El diagnóstico primario o enfermedad de base más frecuente encontrada es el carcinoma de mama en los estudios revisados, con diferentes tiempos de tratamiento^{38, 75, 110, 112, 119, 129, 130}.

En nuestro estudio, en el cual se presentó la osteonecrosis del maxilar con pérdida de implante, se refiere que el paciente sufría de osteoporosis con tratamiento por más de 15 años por vía oral.

Aunque en otras publicaciones encontramos que es el mieloma múltiple^{67, 104, 106, 107, 113, 125, 127, 131, 132}.

Pazianas¹³³ en su estudio retrospectivo, no encontró asociación significativa entre el uso de bifosfonatos vía oral y un mayor riesgo de osteonecrosis de los maxilares tras cirugía de la mandíbula. Yarom¹³⁴ manifestó discrepancias importantes, entre el diseño del estudio y las conclusiones obtenidas por Pazianas¹³³; basándose en que la mayoría de los pacientes y controles del estudio habían utilizado el bifosfonatos vía oral menos de 1,73 años; no incluía la dosis estimada acumulada de bifosfonatos vía oral; se basaba en una historia de cualquier cirugía de mandíbula; y consideraba que la muestra era muy pequeña para descartar cualquier forma de asociación entre el uso de bifosfonatos vía oral y osteonecrosis de los maxilares. Sin embargo nuestra muestra también es pequeña y hemos encontrado un caso de osteonecrosis.

Investigadores han reportado^{67, 135, 136}, las extracciones dentarias como el principal factor desencadenante de la osteonecrosis de los maxilares, otras series abarcan desde un 38%³⁸ hasta un 86%³⁷. Sin embargo, existen casos de osteonecrosis de los maxilares de aparición espontánea²⁸, siendo una diferencia importante y significativa respecto a la osteorradionecrosis (ORN), donde la mayoría de los casos aparecen de forma espontánea. En nuestro estudio fue post tratamiento de implantes.

Los marcadores óseos proveen una información complementaria a las mediciones de la densidad mineral ósea, pues nos indican cual es el estado del

remodelado óseo^{137, 138}, valorando indirectamente, la actividad tanto del osteoblasto, como célula formadora de hueso, como del osteoclasto, como célula resorptiva. Además, los marcadores permiten monitorizar la terapia antiresorptiva de un paciente y observar los cambios más rápidamente de lo que permite la medición de la densidad mineral ósea.

Marx et al.⁸⁹, determinaron que podía utilizarse el marcador bioquímico de remodelado óseo “telopéptido Cterminal del colágeno de tipo I” en suero (sCTX), como test predictivo para valorar el riesgo de osteonecrosis de los maxilares en individuos que toman bifosfonatos. Este estudio ha sido posteriormente cuestionado por otros autores^{28, 50, 139, 140}, quienes no están de acuerdo con dichas recomendaciones.

En nuestro país, se ha llegado a producir una especie de “alarma” entre los profesionales de la odontología, con la difusión de circulares, notas informativas, etc, en las que se recogía la necesidad de realizar una determinación sérica de CTX y en función de sus resultados, establecer el “riesgo” de aparición de la osteonecrosis de los maxilares.

El problema ha sido de tal magnitud, que motivó la elaboración de un documento de consenso, firmado por la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM), con la totalidad de Sociedades científicas dedicadas a la osteoporosis, así como, con la totalidad de sociedades de odontología y cirugía maxilofacial y en el mismo se llegó al acuerdo, entre otras conclusiones, de desestimar el sCTX como predictor del riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares²⁸.

Así mismo el grupo de trabajo de la ASBMR, que había publicado un documento de posición sobre la osteonecrosis de los maxilares¹⁴¹, publicó un addendum en el que aclaraba que los valores de sCTX no podían tomarse como un “patrón oro” que permitiera predecir o no el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares tras una intervención quirúrgica dental¹²².

El manejo de estos pacientes es realmente dificultoso, la evaluación radiográfica en estadios iniciales puede dar resultados negativos^{122, 142, 143}, aunque 1 solo paciente tenía en la radiografía periapical, un patrón moteado o lítico en consonancia con la zona ósea expuesta o la pérdida de hueso reconfirmada en la tomografía axial computarizada y en la inspección clínica.

Al ser una patología de reciente aparición, no hay tratamientos estandarizados, sino que dependen, de cada caso individual, de su evolución y de la decisión del equipo médico responsable. Además, es una patología de difícil tratamiento.

El primer objetivo del tratamiento es intentar controlar las infecciones secundarias y el dolor, prevenir la extensión de la lesión y el desarrollo de nuevas áreas de necrosis^{89, 90}; así como, transmitir al paciente la importancia de su higiene bucodental, cuidado de sus prótesis y evaluaciones regulares por parte de su odontólogo.

La terapia farmacológica se basa principalmente en la antibioterapia y aplicación de clorhexidina al 0,12% o al 0,2%^{27, 82, 89, 96}, para facilitar la autorreparación de la zona y detener la progresión de la enfermedad local, estos pacientes pueden vivir con algo de hueso expuesto, que en sí no es doloroso y les es útil para apoyar la función mandibular¹⁴⁴.

En la muestra seleccionada se encontró un caso de manifestación de osteonecrosis en una paciente de sexo femenino de 68 años que padecía osteoporosis, pierde un implante con fecha 21/02/2012; aproximadamente a más de un año de haber sido colocado y cargada (pieza N° 16), se le cambió el medicamento por protelos® (Ranelato de estroncio) en dosis normal es de un sobre de 2 g al día vía oral, anteriormente el paciente tomaba alendronato (Fosamax®) en una dosis semanal única de 70 mg. La administración semanal resulta evidentemente más cómoda que la diaria y presenta una mejor tolerancia digestiva. El paciente tomaba esta medicación hace 15 años (1998).

En nuestro estudio el antibiótico utilizado es la amoxicilina/clavulánico al igual que en la mayoría de los tratamientos publicados^{91, 96}, con ciclos continuos durante 20 días; retiro del implante dental con secuestro óseo, así como, clorhexidina en spray al 0.20 %^{28, 44, 96, 97, 98}.

Se le indicó omeprazol 30 mg / 24 horas como protector gástrico, conocedores de los efectos del ácido clavulánico y la edad del paciente.

En nuestro estudio, el rango de edad afectado por osteonecrosis es de 65 a más años que guarda similar relación al de otras series publicadas^{81, 86, 104, 105, 106, 129}.

El género femenino es el grupo de más toma de bifosfonatos (85%), en la mayoría de las publicaciones este género fue el más afectado por la osteonecrosis de los maxilares^{37, 103, 104, 105, 110, 112, 129, 145, 146}, aunque en algunas series publicadas aparece más afectado el sexo masculino^{86, 97, 106, 125, 147}. Estando en contra de nuestro hallazgo.

Los pacientes oncológicos actualmente tienen una esperanza de vida relativamente más larga, por lo que la duración de los tratamientos con bifosfonatos es mayor, y su probabilidad de exposición a pamidronato secuencial, seguido por zoledronato también es mayor¹³⁰.

Los bifosfonatos no son metabolizados y por ello, pueden persistir en el hueso durante meses y a veces años tras la supresión del fármaco. Por ello, algunos^{86, 103, 148, 149, 150, 151}, consideran que la suspensión de los bifosfonatos no parece evitar la aparición o acelerar la recuperación de la osteonecrosis de los maxilares. Incluso, las recurrencias fueron vistas meses después de interrumpir el tratamiento con bifosfonatos^{86, 152}, y además, podría dar lugar a la reaparición del dolor en los huesos y a la progresión de las metástasis o lesiones osteolíticas¹⁵¹.

La decisión de suspender los bifosfonatos intravenoso en pacientes

oncológicos con osteonecrosis de los maxilares, debe tomarla el oncólogo en colaboración con el estomatólogo u odontólogo y/o cirujano maxilofacial^{99, 103, 123}.

El problema surge porque, a fecha de hoy, no se puede predecir qué pacientes van a desarrollar una osteonecrosis de los maxilares, ya que no existen factores sistémicos en el individuo a nivel oral, que así nos lo puedan indicar, para tenerlo presente ante tratamientos odontológicos quirúrgicos⁹¹.

El tratamiento conservador o mínimamente agresivo parece la conducta más recomendable^{60, 143, 153, 154}, ya que, no hay un consenso en el manejo de la osteonecrosis de los maxilares. Siendo difícil en la práctica mantener a estos pacientes con analgésicos y antibióticos durante periodos prolongados.

La terapia con oxígeno hiperbárico no ha sido efectiva en limitar la progresión de este proceso^{44, 67, 103, 106, 122, 123, 143, 155}, aunque se ha descrito algún caso de desaparición del dolor con el uso de oxígeno hiperbárico asociado a antibióticos¹⁵⁶.

La oxigenación mediante la cámara hiperbárica es una opción, para ayudar a conseguir el éxito del tratamiento en pacientes con osteoradionecrosis (ORN), ya que tiene efectos benéficos sobre la angiogénesis vascular, la reperusión de la isquemia, la neocolagenización y la mayor difusión del oxígeno. Esto nos hace recordar, la diferencia etiopatogénica de la osteonecrosis de los maxilares respecto a la ORN, proceso en el que el hueso irradiado es incapaz de reaccionar ante una infección, debido a la lesión vascular y a la alteración de la respuesta inflamatoria. En pacientes con osteonecrosis de los maxilares y fístulas a nivel cutáneo, planteamos en una publicación reciente⁹¹, un tratamiento conservador innovador, mediante la realización de curas locales, antibioterapia oral y colutorios de clorhexidina.

Algunas publicaciones^{157, 158, 159}, apoyan una modalidad de tratamiento alternativo para las osteonecrosis de los maxilares refractarias al tratamiento

con antibióticos, enjuagues y desbridamientos locales menores, añadiendo un concentrado de plaquetas enriquecido con factores de crecimiento. Siendo una técnica que usa los propios factores de crecimiento de los pacientes para acelerar la cicatrización de las heridas y estimular la proliferación y diferenciación de los osteoblastos. Las plaquetas funcionan como vehículo portador de factores de crecimiento y de otras proteínas que desempeñan un papel importante en la biología ósea, acelerando y favoreciendo el proceso de reparación y regeneración. Se obtiene de la propia sangre del paciente y este PRP (plasma rico en plaquetas) tiene el 100% de las plaquetas presentes en el volumen de sangre centrifugada, fibronectina, fibrina (osteoconductora) y la totalidad de los leucocitos (acción antimicrobiana local). El uso de PRP reduce los tiempos de cicatrización y regeneración a la mitad y el posoperatorio mejora de manera notable. Al ser un material extraído de la sangre del propio individuo, no tiene efecto antigénico, por lo que se descartan fenómenos de rechazo, alergia o reacción de cuerpo extraño.

Existe un alto grado de recidivas, las complicaciones postoperatorias son significativas y en muchos casos, da lugar a más exposición ósea^{85, 86}. Por ello, el tratamiento de las lesiones avanzadas (estadio III) es muy discutido, y es menos predecible que en otros casos de necrosis ósea, como en los casos secundarios a radioterapia⁶⁰.

Muy similar a nuestro tratamiento y nuestro caso es el que reporta Alons⁴² encuentra posibles diferencias en las respuestas al tratamiento, en función de la potencia del bifosfonatos relacionado con la osteonecrosis de los maxilares, y propone un protocolo con buenos resultados, en casos relacionados con bifosfonatos de potencia baja (alendronato) y media (pamidronato). Consiste en un desbridamiento quirúrgico del fondo del tejido infectado y necrótico, el redondeo del hueso afectado, y el cierre primario sin dejar espacio muerto, además de tratamiento antibiótico (penicilina y metronidazol) por vía intravenosa durante 1 semana, seguido por la administración por vía oral durante 3 semanas.

Así como lo expone Williamson¹⁶⁰ quien consigue resultados alentadores, añadiendo al tratamiento con antibiótico y clorhexidina, un desbridamiento quirúrgico del hueso necrótico y el cierre primario sin tensión, ya que, muchos casos no responden al tratamiento conservador, y la infección y la destrucción ósea es progresiva. Debido a que el tratamiento es complejo, y de dudosa eficacia, nuestro principal objetivo debería ser la prevención, y la correcta información a los pacientes, coincidiendo en dicho enfoque, con estos autores^{50,85, 143, 161, 162}.

Los siguientes autores también están de acuerdo con la prevención^{90, 153, 163, 164, 165}, ya que consideran la prevención y la coordinación de la atención médica y dental muy importantes para prevenir su aparición sin embargo ya teníamos instalada la osteonecrosis

Si precisa tratamientos dentales invasivos (exodoncias, cirugía periodontal, eliminación de torus, etc.) algunos autores^{60, 88, 103, 123, 166, 167}, aconsejan retrasar al menos un mes el comienzo del tratamiento con bifosfonatos y realizarlo bajo profilaxis antibiótica con penicilina y enjuagues de clorhexidina al 0,12%, (en alérgicos recetaremos azitromicina, metronidazol y quinolona o eritromicina y metronidazol). En el campo de la ortodoncia; no se encontraron estudios publicados hay que examinar el efecto de los bifosfonatos en el tratamiento ortodóncico¹⁶⁸.

Si el paciente está en tratamiento con bifosfonatos: igualmente debe ser remitido para su valoración bucodental y realización de los tratamientos que precise de la forma más conservadora, evitando en lo posible, las extracciones y procedimientos quirúrgicos^{18, 169}. Si no es posible, y tiene que ser sometido a una extracción o cirugía de manera absolutamente necesaria, debe realizarse con cobertura antibiótica y de clorhexidina. Previamente al tratamiento se debe realizar consentimiento informado escrito, especificando que se ha informado exhaustivamente al paciente de esta posible complicación tal como lo hizo nuestro paciente^{84, 135, 170}.

La AAOMS⁶⁰ los pacientes que llevan menos de 3 años en tratamiento con bifosfonatos vía oral y no tienen otros factores concomitantes como tratamiento crónico con corticoides, no precisan alteración o retraso en el tratamiento quirúrgico oral necesario.

Posición que comparten otros autores^{133, 171}, dado que la incidencia de osteonecrosis de los maxilares en pacientes que toman bifosfonatos vía oral para osteoporosis parece muy baja.

Si toman corticoides o llevan más de tres años de tratamiento, habría que valorar suspender el bifosfonatos 3 meses antes y después del mismo, pero no se conoce con certeza si esto podrá prevenir la aparición de osteonecrosis de los maxilares^{60,122}.

En el reciente consenso nacional de la SEIOMM²⁸, se ha elaborado un algoritmo para el manejo de los pacientes que reciben bifosfonatos a dosis de osteoporosis, en el cual, utilizan la edad mayor de 70 años, la presencia de fracturas previas y el Tscore, para valorar si procede suspender el bifosfonatos ante un paciente con necesidad de cirugía dento- alveolar.

Cualquier tratamiento no estrictamente necesario debería evitarse. Se contraindican los implantes dentales^{18, 21, 62, 93, 169, 172, 173, 174, 175}, y los procesos invasivos relacionados con la estética dental¹⁰³.

La AAOMS⁶⁰ indica que no está contraindicada la colocación de implantes dentales en aquellos pacientes que han tomado bifosfonatos vía oral durante menos de tres años y que no presenten factores de riesgo tales como la toma de corticoides o una edad superior a los 70 años. En la colocación de los implantes a nuestro paciente desconocíamos esta información, sin embargo los demás implantes 10 de 11 están en buenas condiciones actualmente logrando un éxito del 91%.

Algunos autores^{40, 176} han publicado series de pacientes que tomando

bifosfonatos vía oral, algunos con más de 3 años de tratamiento, les colocaron implantes dentales con buenos resultados, y sin ningún caso de osteonecrosis de los maxilares.

Por ello, es necesario un mayor número de estudios longitudinales de colocación de implantes dentales en pacientes que tomen bifosfonatos vía oral, para determinar la seguridad de este procedimiento en este tipo de pacientes^{172, 173} tal como lo demuestra nuestro paciente.

Otros autores^{18, 99, 124}, ante un diente no restaurable, consideran preferible la endodoncia y amputación de su corona, antes que la extracción.

Aunque habría que reflexionar, sobre la situación de pacientes sin posibilidades económicas para ese tratamiento conservador que hoy en día afecta a la población de España, a los que en ocasiones se les niega la extracción dentaria por riesgo de osteonecrosis de los maxilares, presentando piezas careadas, restos radiculares, etc., con dolor, dificultad para colocar o renovar prótesis y que deben seguir tratamientos médicos muy prolongados. Existen diversas publicaciones de casos relacionados con el uso de prótesis dentales como factor desencadenante^{127, 131, 144, 177, 178}.

Consideramos imprescindible revisar y ajustar adecuadamente las prótesis dentales, recomendar retirarlas por la noche y motivar al paciente en hábitos correctos de higiene y alimentación. Igualmente, programar revisiones periódicas de la cavidad oral^{18, 103}.

En caso de aparición de úlceras por roce o apoyo de prótesis, la prótesis debe ser retirada y el paciente se le citara a la semana siguiente.

La ausencia de curación o la exposición de hueso necrótico, obligan a remitir al paciente a un centro de referencia para el diagnóstico, si el profesional que lo trata no maneja el tratamiento adecuado de la enfermedad¹⁷⁹.

El Southwest Oncology Group pondrá en marcha un registro prospectivo de los pacientes con enfermedad ósea metastásica tratados con bifosfonatos intravenoso y el registro de Alemania de osteonecrosis de los maxilares creado en 2004, ahora contiene datos sobre 600 pacientes. Futuros estudios clínicos y de translación son necesarios para investigar la patogénesis de la osteonecrosis de los maxilares, identificar los factores de riesgo para su desarrollo y crear los medios necesarios para su detección y gestión¹³⁰.

Contraria a los hallazgos encontrados en la mayoría de los casos reportados que manifiestan osteonecrosis a nivel mandibular en nuestra muestra se produjo a nivel maxilar.

6.CONCLUSIONES

Luego de un profundo análisis de este trabajo de investigación y la recopilación de diversos investigadores, así como publicaciones que se pueden transpolar a nuestra población, hemos llegado a las siguientes conclusiones.

1. Existe una incidencia de osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos en pacientes post tratamiento implantológico que está dentro de los estándares aceptados internacionalmente.
2. Existen cambios constatables, clínica y radiográficamente, en los pacientes que padecen osteonecrosis maxilar inducida por bifosfonatos tras tratamiento implantológico.
3. La terapia con bifosfonatos no favorece la osteo-integración de los implantes.

7.RECOMENDACIONES

La odontología está en condiciones de trabajar junto a la medicina para ayudar a la población a prevenir el riesgo de osteonecrosis. En la evaluación, prevención y tratamiento, se deben incluir los medicamentos como bifosfonatos, moduladores selectivos de receptores de estrógeno, calcitonina, agentes anabólicos, y flúor.

El dentista, asumirá su papel en la prevención, la evaluación del riesgo, el diagnóstico, la nutrición, tratamiento dental e interferencia sobre otros procedimientos. Los implantes dentales tienen gran importancia por su alta demanda en la sociedad y la repercusión en el pronóstico y posibles complicaciones en pacientes con osteoporosis.

Recomendamos:

1. Realizar estudios en poblaciones mayores dentro de nuestro entorno (Comunidad de Madrid).
2. El observatorio OESPO; y la Conserjería de Salud, deberían crear una página web de acceso para el profesional con el fin de recabar información en relación a la osteonecrosis de los maxilares.
3. Una comunicación de manera obligatoria por parte de los laboratorios farmacéuticos, con información actualizada debería cursarse a cada consulta; ya que existe una alta población de adultos mayores en tratamientos en las clínicas privada al no tener cobertura sanitaria.
4. Bifosfonatos para el tratamiento de osteoporosis se recetan diariamente la cual puede llevar a una pandemia por la alta población de adulto mayor en tratamiento y el desconocimiento de los pacientes al creer que consumen vitaminas para los huesos, y no informarlo al odontólogo tratante y este a su vez desconocerlo, por ende se debería recalcar los efectos y las precauciones que se deben tomar.

5. Los pacientes que van a ser sometidos a tratamientos con bifosfonatos deben ser tratados previamente por el odontólogo o en su defecto referidos por los centros sanitarios para el tratamiento dental necesario para evitar una futura osteonecrosis.

8.ANEXOS

8.1 Consentimiento informado para la realización de implantes osteointegrados

Para la satisfacción de los DERECHOS DEL PACIENTE, como instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad.

Yo, D./Dña.....Como paciente
O, D./Dña.....Como su representante

En pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente:

DECLARO que he sido informado/a por el Dr. Richard Williams Jaramillo Domínguez y, en consecuencia, le AUTORIZO que realice en mi persona el procedimiento diagnóstico/ terapéutico denominado.....

Me doy por enterado/a de los siguientes extremos relativos a dicho procedimiento:

El propósito de la intervención es procurar restaurar la pieza de uno o varios dientes mediante la colocación de una prótesis fija o removible conectada a los implantes. He sido informado/a de planes alternativos de tratamiento mediante la utilización de prótesis convencionales.

La intervención puede realizarse con anestesia general o local (con los riesgos inherentes a ellas) y los fármacos utilizados pueden producir determinadas alteraciones de nivel de conciencia por lo que no podré realizar determinadas actividades inmediatamente, tales como conducir un vehículo.

El periodo medio entre la colocación del implante en el hueso y el momento en el que se me construyan los dientes que irán apoyados en los implantes, será de 5 a 6 meses. Entiendo que cuando la prótesis anclada a los implantes es fija debe quedar un pequeño espacio higiénico de 1mm a 2mm entre la prótesis y mi encía para asegurar la limpieza de la zona, sin la cual el resultado podría ser no bueno a largo plazo. Todos estos procedimientos suponen un indudable beneficio; sin embargo he sido informado/a acerca de la existencia de ciertos riesgos potenciales para todo tipo de intervención quirúrgica que se realiza en la boca, y que en este caso incluyen:

- Molestias, hematomas e inflamaciones postoperatorias durante los primeros días.
- Infecciones postoperatorias.
- Hemorragia postoperatoria.
- Dehiscencia de la sutura.
- Daño de dientes adyacentes.
- Hipoestesia o anestesia del labio inferior, superior, mentón, dientes, encía o/y de la lengua, que suele ser transitoria y excepcionalmente permanente.
- Sinusitis.
- Alergia al anestésico y otro medicamento utilizado antes, durante o después de la cirugía.
- Osteítis.
- Comunicación oronasal y/o orosinusal.
- Fracturas óseas.
- Aspiración o deglución de algún instrumento quirúrgico de pequeño tamaño.

- Desplazamiento del implante a las estructuras vecinas.
- Rotura de instrumentos.

Los implantes osteointegrados han sido ampliamente utilizados en todo el mundo desde hace más de 20 años y son un procedimiento considerado seguro por la comunidad científica internacional. No obstante, he sido informado/a de las complicaciones potenciales de este procedimiento quirúrgico, que incluyen, además de las anteriores y no de forma exhaustiva:

- Dehiscencia de sutura y exposición del implante.
- Falta de integración del implante con el hueso que le rodea, con la consiguiente pérdida precoz o tardía del/los implantes y la posible modificación de la prótesis planificada.
- Imposibilidad de colocar un implante en la colocación prevista, por las características del hueso remanente.
- En casos excepcionales, con atrofia ósea importante, puede producirse una fractura mandibular que requiera tratamiento ulterior.
- Fractura del implante o de algún componente de la prótesis.
- Complicaciones inherentes a la prótesis dental: no cumplimiento de las expectativas estéticas, dificultades para la fonación, etc.

Si surgiera cualquier situación inesperada durante la intervención, AUTORIZO A MI CIRUJANO a realizar cualquier procedimiento o maniobras distintas de las indicadas en este documento, que a su juicio estimase oportunas para mi tratamiento.

No se me ha dado ninguna garantía de que el tratamiento tendrá éxito. Me ha sido explicado que para la realización de este tratamiento es imprescindible mi colaboración con una higiene oral muy escrupulosa y con visitas periódicas para control clínico y radiológico.

Acepto cooperar con las recomendaciones de mi médico mientras esté a cargo de mi tratamiento, comprendiendo que cualquier falta de seguimiento de las mismas podría provocar resultados inferiores a los esperados.

Recibida la anterior información, considero que he comprendido la naturaleza y propósitos del procedimiento.....

Además, en entrevista personal con el **Doctor Richard Williams Jaramillo Domínguez**, he sido informado/a en términos asequibles, del alcance de dicho tratamiento. En la entrevista he tenido la oportunidad de proponer o resolver mis dudas y de obtener cuanta información complementaria he creído necesaria. Por ello, me considero en condiciones de ponderar debidamente tanto los posibles riesgos como la utilidad y beneficios que de él puedo obtener.

Estoy satisfecho/a con la información que se me ha proporcionado y por ello DOY MI CONSENTIMIENTO para que se me practique.....

ESTE CONSENTIMIENTO PUEDE SER REVOCADO UNILATERALMENTE POR MÍ SIN NECESIDAD DE JUSTIFICACIÓN ALGUNA EN CUALQUIER MOMENTO ANTES DE REALIZAR EL PROCEDIMIENTO.

Y para que conste, después de haberlo leído, firmo por duplicado el presente documento, cuya copia se me proporciona.

En.....a.....de.....de 201.....

Firma del paciente
(o representante legal)
DNI

En caso de negativa por parte del paciente a firmar el consentimiento. Firma del testigo y DNI

8.2 Consentimiento informado para la realización de la cirugía oral

Para satisfacción de los DERECHOS DEL PACIENTE, como instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Diagnósticos Terapéuticos, y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad en relación con la Ley Orgánica 1/1982.

Yo,
D/Doña.....,
como paciente (o
D/Doña)....., como su
representante, en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente, DECLARO
que he sido debidamente INFORMADO/A, por el **Dr. Richard Jaramillo Domínguez**, y en consecuencia, AUTORIZO al **Dr. Richard Jaramillo Domínguez**, para que me sea realizado el procedimiento diagnóstico / terapéutico
denominado.....
.....
.....

Me doy por enterado/a de los siguientes puntos relativos a dicho procedimiento:

La cirugía oral se realiza para resolver determinados problemas de la cavidad oral, tales como: extracción de piezas dentarias o de restos incluidos de raíces, apertura mucosa o tracción de dientes retenidos, frenillos labiales, extirpación de quistes maxilares y de pequeños tumores de los mismos o del resto de la cavidad oral. La intervención puede realizarse con anestesia general o local con el riesgo inherente asociado a la misma que serán informados por su anestesia, y los fármacos utilizados pueden producir determinadas alteraciones del nivel de conciencia por lo que no podré realizar determinadas actividades inmediatamente, tales como conducir un vehículo. Todos estos procedimientos suponen un indudable beneficio, sin embargo no están exentos de complicaciones, algunas de ellas inevitables en casos excepcionales, siendo las estadísticamente más frecuentes:

- Alergia al anestésico y otro medicamento utilizado antes, durante o después de la cirugía.
- Hematoma e hinchazón de la región.
- Hemorragia postoperatoria.
- Apertura de los puntos de sutura.
- Daño de dientes vecinos.
- Falta de sensibilidad parcial o total, temporal o permanentemente del nervio dentario inferior (sensibilidad del labio inferior).
- Falta de sensibilidad parcial o total del nervio lingual, temporal o definitiva (de la lengua y del gusto).
- Falta de sensibilidad parcial o total del nervio infraorbitario (de la mejilla), temporal o definitiva.
- Infección de los tejidos del hueso.
- Sinusitis.
- Comunicación entre la boca y la nariz o los senos maxilares.
- Fracturas óseas.
- Desplazamiento de dientes a estructuras vecinas.
- Tragado o aspiración de dientes o de alguna de sus partes.

- Rotura de instrumentos. Rotura de la aguja anestesia.
- Infección de los puntos de sutura.

Riesgos específicos en mi caso y otras complicaciones de mínima relevancia estadística

.....

Recibida la anterior información, considero que he comprendido la naturaleza y propósito del procedimiento.....

.....

Además en entrevista personal con el Dr. Richard Williams Jaramillo Domínguez he sido informado/a en términos que he comprendido, del alcance de dicho tratamiento. En la entrevista he tenido la oportunidad de proponer o resolver mis posibles dudas, y de obtener cuanta información complementaria he creído necesaria. Por ello, me considero en condiciones de sopesar debidamente tanto sus posibles riesgos como la utilidad y beneficios que de él puedo obtener.

Estoy satisfecho/a con la información que se me ha proporcionado y por ello **DOY MI CONSENTIMIENTO** para que se me practique.....

.....

Este consentimiento puede ser revocado por mí sin necesidad de justificación alguna, en cualquier momento antes de realizar el procedimiento.

Observaciones

.....

Y, para que así conste, firmo el presente original **después de haberlo leído**, por duplicado, cuya copia se me proporciona.

En.....a.....de.....de 201.....

Firma del paciente
 (o representante legal)
 D.N.I.

Firma del médico
 N° de colegiado
 28009391

En caso de negativa por parte del paciente a firmar el consentimiento.

Firma del testigo
 D.N.I.

9.BIBLIOGRAFÍA

1. Pavlakakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20; (3): CD003474.
2. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocrine Reviews* 2009 19(1): 80–100.
3. [http://www.segg.es/info_actualidad.asp?pag=1&cod=214\(19/03/2013\)](http://www.segg.es/info_actualidad.asp?pag=1&cod=214(19/03/2013)) Sociedad Española de Geriátría y Gerontología.
4. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Jul; 17 (4): 462-6.
5. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Nov 30; 333 (22):1437-43.
6. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jun; 44 (6):813-8.
7. Morales A, Bachiller J. Bisfosfonatos en la enfermedad de Paget. En: Bisfosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Monografía de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Madrid. 2002. 4; 29-48.
8. Sosa M, Hernández D, Segarra MC. Bisfosfonatos en otras enfermedades/calcificaciones. En: Bisfosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Monografía de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Madrid. 2002. p. 107-12.
9. Camil Castelo-Branco Flores; Francisco Javier Haya Palazuelos. Osteoporosis y menopausia. Buenos Aires: Madrid; Editorial Medica Panamericana, 2009. 287.
10. Emérito Carlos Rodríguez Merchán, Miguel Ortega Andreu, Gustavo Alonso Carro. Fracturas osteoporóticas: prevención y tratamiento. Ed. Médica Panamericana, 2003. p. 22.
11. Shreyasee A. y revisado por la Comisión de Marketing y Comunicaciones del Colegio Estadounidense de Reumatología. Osteoporosis: American College Of Rheumatology. Jun. 2006.
12. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope*. 2006 Jan; 116 (1):115-20.
13. Lipton A, Cook R, Saad F, Major P, Garner P, Terpos E, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer*. 2008 Jul 1; 113 (1):193-201.

14. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3; 356 (18):1809-22.
15. Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH 3rd, Schimmer RC, Mahoney P, Hughes C, et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004 Mar; 15(3):231-7.
16. Sharpe M, Noble S, Spencer MC. Alendronate. An update of its use in osteoporosis. *Drugs* 2001; 61 (7): 999-1039.
17. Dunn CJ, Goa KL. Risedronate. A review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease. *Drugs*. 2001; 61 (5): 685-712.
18. Ponte Fernández N, Estefania Fresco R, Aguirre Urizar JM. Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Aug 1;11(5):E396-400.
19. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol*. 2006 Jun; 17(6):897-907.
20. Rubegni P, Fimiani M. Images in clinical medicine. Bisphosphonate associated contact stomatitis. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30; 355(22):25.
21. Riancho JA. Bisfosfonatos orales en el tratamiento de la osteoporosis. En: Riancho JA, González J. *Manual Práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*. Santander. 2004; (34):183-6.
22. García E, Muñoz MJ, Honorato J. Bisfosfonatos: química y farmacocinética. En: *Bisfosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral. Monografía de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas*. Madrid. FHOEMO .2002. p.7-17.
23. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res*. 2002 Nov 15; 62 (22):6538-44.
24. Simon MJ, Niehoff P, Kimmig B, Wiltfang J, Acil Y. Expression profile and synthesis of different collagen types I, II, III, and human gingival fibroblasts, osteoblast, and SaOS2 cells after bisphosphonate treatment. *Clin Oral Invest*. 2009 Jul 14. [Epub ahead of print]
25. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med*. 2006 Mar; 35 (3):155-60.

26. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr; 66(4):767-75.
27. Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc.* 2005 Dec; 136(12):1669-74.
28. Sosa M, Gómez de Tejada MJ, Bagán JV, Díaz M, Díez A, Jódar E, et al. Osteonecrosis of the Jaw. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2009; 1 (1): 41-51.
29. Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. *Oncology.* 2006 Aug; 20(9):1053-62.
30. Silverman S. L., Landesberg R. Osteonecrosis of the Jaw and the Role of Bisphosphonates: A Critical Review. *Am J Med.* 2009; 122:S33–S45.
31. Kudravi SA, Reed MJ. Aging, cancer, and wound healing. *In vivo.* 2000 JanFeb; 14(1):8392.
32. Junquera L, Gallego L. Non exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66 (7):1516–7.
33. Sosa M, Castro R. Tratamiento de la osteoporosis. Metodología de su evaluación. *An Med Interna.* 2007; 24:53-56.
34. Sosa M, Travesí I, Castro R. Tratamiento de la osteoporosis. *An Med Interna.* 2007; 24:57-61.
35. Damato K, Gralow J, Hoff A, Huryn J, Marx R, Ruggiero S, y cols. ADA council on scientific affairs. Expert panel recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaws: June 2004.
36. Bagán JV, Margaix M, Sarrión G, Marzal C, Silvestre J. Cuadro clínico y diagnóstico de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. En: Bagán JV. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Valencia. Medicina Oral SL. 2008. p. 41-52.
37. Ruggiero Salvatore L., Mehrotra B., Rosenberg T. J., Engroff S. L. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(5):527-34.
38. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005 Jul 1; 104 (1):83-93.
39. Gómez Font R, Martínez García ML, Olmos Martínez JM. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 May 1; 13(5): E318-24.

40. Grant B. T., Amenedo C., Freeman K., Kraut R. A., Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* Feb 2008; 66(2):223-30.
41. Paz Mínguez Serra M., Salort Llorca C., Silvestre Donat F. J. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* Dec 2008; 13:E755-60.
42. Brett L. F. Bisphosphonate's Effect on Bone Cell Survival and Healing. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* Sep. 2007; 65:17.
43. Alons K., Kuijpers Sophie C.C., De Jong Edo, Van Merkesteyn J. P. R., Leiden. Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treatment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107:1-7.
44. Abu-id M. H., Warnke P. H., Gottschalk J., Springer I., Wiltfang J., Acil Y., Russo P. A.J., Kreusch T. "Bis-phossy jaws" – High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2008; 36:95-103.
45. Grbic J. T., Landesberg R., Lin Shou-Qing, Mesenbrink P., Reid Ian R., Leung Ping-Chung, Casas Noemi, Recknor Christopher P., Hua Ye, Delmas Pierre D., Eriksen Erik F. Incidence of Osteonecrosis of the Jaw in Women with Postmenopausal Osteoporosis in the Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial. *The Journal of the American dental association* 2008; 139:32-40.
46. Fung. E., Harper R. P. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws *J Rheumatol.* Feb 2009; 36(2):450 - 450.
47. Wang, H. L., Daniel Weber, Laurie K. McCauley. Effect of Long-Term Oral Bisphosphonates on Implant Wound Healing: Literature Review and a Case Report. *Journal of Periodontology.* 2007; 78:584-594.
48. Donoghue M. Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw. *The Medical Journal of Australia.* 2005; 183:163-4.
49. Hunter D. Occupational diseases. Lecture II. Phosphorus, mercury, silver, manganese, metal fume fever, nickel carbonyl, infections, anthrax, glanders, weils disease, ankylostomiasis, cysticercosis, deficiency diseases. *Lond Hosp Gaz* 1935; 39: 25-50.
50. Khosla S., Burr D., Cauley J., Dempster D. W., Ebeling P. R., Felsenberg D., Gagel R. F, Gilsanz V., Guise T., Koka S., McCauley L. K., McGowan J., McKee M. D., Mohla S., Pendrys D. G., Raisz L. G., Ruggiero Salvatore L., Shafer D. M., Shum L., Silverman S. L., Van Poznak Catherine H., Watts N., Woo Sook-Bin, Shane E. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007; 22:1479–1491.

51. Mehrotra B., Ruggiero S. Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the Jaw. *American Society of Hematology*. 2006; 356-60.
52. Jaimes M., Duque de Miranda Chaves Netto H., Olate S.; das Graças A. Miranda Chaves M.; de Albergaria Barbosa J. R. Biphosphonate and Jaws Osteonecrosis. Considerations About of Treatment *International Journal of Morphology Int. J. Morphol.* 2008; 26:681-688.
53. Ferrés G. A. Efecto de Bifosfonatos de Uso Sistémico en Maxilares. *Revista de la sociedad de endodoncia de Chile*. Abr 2008; 17:4-5.
54. Bagán J., Blade J., Constela M., García Sanz R., Lahuerta J., Llunch A., Massuti B., San Miguel J. Recomendaciones para la prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos: Consenso del panel español de expertos. Nov. 2006.
55. Acero J., Burgueño M., de Vicente J. C., Martín-Granizo R., Santamaría J., Infante P., Raspall G. y López Cedrún J. L. Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteonecrosis de los Maxilares por Bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63:1567-75.
56. Fugazzotto P. A., Lightfoot W.S., Jaffin R., Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol.* Sep 2007; 78:1664-9.
57. Leon A. A. Oral Bisphosphonates as a Cause of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Clinical Findings, Assessment of Risks, and Preventive Strategies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67:35-43.
58. Agencia Española de Medicamento Division de Farmacología y Farmacovigilancia. Bisfosfonatos de administración parental y osteonecrosis del maxilar: Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesional sanitarios. 8/11/2005.
59. Mulligan R, Sobel S. Osteoporosis: diagnostic testing, interpretation, and correlations with oral health--implications for dentistry. *Dent Clin North Am.* Apr 2005; 49:463-84.
60. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65:369-76.
61. Beatrice J. E., John W. H., Jacobsen P. L., Kaltman S., Mariotti A., Migliorati C. A. Up^odated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139:1674-1677.
62. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc.* 2006; 137:1144-1150.

63. Bell B. M., Bell R. E. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66:1022-1024.
64. Starck W.J., Epker B.N. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* Jan - Feb 1995; 10:74-8.
65. Scully C., Madrid C., Bagán J. Dental Endosseous Implants in Patients on Bisphosphonate Therapy. *Implant dentistry.* Oct 2006; 15:212-8.
66. Merigo E., Manfredi M., Meleti M., Corradi D., Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med.* Nov 2005; 34(10):613-7.
67. Marx R. E., Sawatari Y., Fortin M., Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* Nov 2005; 63:1567-75.
68. Ferrari S., Bianchi B., Savi A., Poli T., Multinu A., Balesteri A., Ferri A. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66:999-1003.
69. Goss A., Backhouse P. Bifosfonatos y osteonecrosis de la mandíbula. *Aust Prescr.* 2007; 30:96-7.
70. Aspenberg P. Bisphosphonates and implants. *Acta Orthopaedica.* Feb 2009; 80:119 – 123.
71. Torres J., Tamimi F., Garcia I., Herrero A., Rivera B., Sobrino J. A., Hernández G. Dental implants in a patient with Paget disease under bisphosphonate treatment: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107:387-392.
72. Barrientos Lezcano F. J., Peral Cagigal B., de la Peña Varela G., Sánchez Cuéllar L. A., García Cantera J. M., Serrat Soto A., Verrier Hernández A. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: prevención y actitud terapéutica. *Rev. Esp. Cirug. Oral y Maxilofac.* Set. -Oct. 2007; 29:309-317.
73. Borba Reiriz A., De Zorzi P. de M.; Patrik Lovat C. Bifosfonatos y osteonecrosis de la mandíbula: reporte de un caso. *Clinics.* 2008; 63: 281-284.
74. Vassiliki M. C., Shao Z., Athanasios I. Z. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714, 217 people. *J Am Dent Assoc.* Jan 2008; 139:23-30.
75. Purcell P. M., Boyd L. W. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *The Medical Journal of Australia.* 2005; 182:417-8.
76. Carter G., Goss A. N., Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *The Medical Journal of Australia.* 2005; 182:413-5.

77. Sarasquete M. E., García-Sanz R., Marín L., Alcoceba M., Chillón M. C., Balanzategui A., Santamaria C., Rosiñol L., de la Rubia J., Hernández M. T., Garcia-Navarro I., Lahuerta J. J., González M., San Miguel J. F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*. Oct 2008; 112:2709-12.
78. Bilezikian P. J. Osteonecrosis of the Jaw — Do Bisphosphonates Pose a Risk? Nov 2006; 355:2278-2281.
79. Marx R. E. Reconstruction of Defects Caused by Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67:107-119.
80. Hellstein J., Marek C. Bisphosphonate osteochemonecrosis (Bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63:682-9.
81. Olga Di Fede, Vittorio Fusco, Domenica Matranga, Luigi Solazzo, Mario Gabriele, Giovanni M. Gaeta, Gianfranco Favia, Delia Sprini, Franco Peluso, Giuseppe Colella Osteonecrosis of the jaws in patients assuming oral bisphosphonates for osteoporosis: A retrospective multi-hospital-based study of 87 Italian cases *European Journal of Internal Medicine*, published online 14 June 2013.
82. Bagan JV, Diz Dios P, Gallego L, InfanteCossio P, Jiménez Y, Junquera LM, et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes tratados con bisfosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 May 1; 13(3): 161-7.
83. Bertó A, Miñana M, Miñana R: ONJ (Osteonecrosis de los maxilares relacionada con bifosfonatos). Guía para el tratamiento y prevención en endodoncia. *Gaceta Dental*. 2007 Mar; 179: 106-24.
84. Bagan JV, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos *Med Oral Patol oral Cir Bucal* 2007; 12:279-83.
85. Bagan JV, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Aug 1; 12(4): E336-40.
86. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20; 24 (6): 945-52.
87. Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, Mustazza MC, Marino SM, Gallucci C, et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *J Craniofac Surg*. 2006 Nov; 17(6):1080-3.

88. Junquera LM, MartínGranizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y máxilofacial (SECOM). *Rev ESp Oral y Maxilofac*. 2008 May - Jun; 30 (3): 145-56.
89. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Dec; 65 (12): 2397-410.
90. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007; 86 (11):1013–21.
91. Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol*. 2009 Feb 27. [Epub ahead of print]
92. Pérez SB, Barrero MV, Hernández MS, Knezevic M, Navarro JM, Millares JR. Osteonecrosis maxilar asociada al uso de bisfosfonatos. Una propuesta para el tratamiento conservador. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Ener; 14 (1): 32-5.
93. Jimenez Y, Poveda R. Prevención de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. En: Bagán JV. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. 2008; 91-108.
94. American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Available at: http://www.aaoms.org/docs/position_papers/osteonecrosis.pdf. Accessed December 11, 2006.
95. Bagán JV, Jimenez Y, Diaz JM, Murillo J, Sanchis JM, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for modification of the clinical classification. *Oral Oncol*. 2008 Aug 18. [Epub ahead of print].
96. Carbonel E, Díaz JM, Murillo J. Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. En: Bagán JV. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Valencia. Medicina Oral SL. 2008. p.71-90.
97. Diego R, D'Orto O, Pagani D, Agazzi A, Marzano U, Derada Troletti G, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar; 103(3):1-5.
98. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months followup. *Support Care Cancer*. 2010 Apr; 18(4): 449-60.
99. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003. 61 (10): 1115-18.

100. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):99102; discussion 99102. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Dec 22; 353(25):2728.
101. Yarom N, Elad S, Madrid C, Migliorati CA. Osteonecrosis of the jaws induced by drugs other than bisphosphonates a call to update terminology in light of new data. *Oral Oncol*. 2010 Jan; 46 (1):1.
102. Jaimes M, Oliveira GR, Olate S, Albergaria JR. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura. *Av. Odontoestomatol* 2008; 24 (3): 219-226.
103. Heras Rincón I, Zubillaga Rodríguez I, Castrillo Tambay M, Montalvo Moreno JJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007 Aug; 12 (4):267-71.
104. Escobar EA, López J, Marques MS, Chimenos E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a Bifosfonatos: revisión sistemática. *Av. Odontoestomatol*. 2007; 23 (2): 91-101.
105. Bagán JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005 Feb; 34 (2):120-3.
106. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidente and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1; 23 (34): 8580-7.
107. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7; 353(1):99-102.
108. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol*. 2006 Jan; 81 (1): 73-5.
109. Schwartz HC. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Jun; 62(6):763-4.
110. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and nonsymptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig*. 2009 Jun 18. [Epub ahead of print]
111. Gavalda C, Milián MA. Incidencia de la ONM en pacientes tratados con bisfosfonatos intravenosos. En: Bagán JV. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Valencia. Medicina Oral SL. 2008. p. 25-32.
112. Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med*. 2009 Jan; 50 (1): 30-5.

113. Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone*. 2009 Sep; 45(3):406-13.
114. Carmagnola D, Celestino S, Abati S. Dental and periodontal history of oncologic patients on parenteral bisphosphonates with or without osteonecrosis of the jaws: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Dec; 106 (6):10-5.
115. García-Sanz R, Alegre A, Capote FJ, Hernandez JM, Rosiñol L, De la Rubia J, et al. Utilización de bisfosfonatos en pacientes con mieloma multiple: recomendaciones del comité de expertos del Grupo Español de Mieloma del Programa Español de Tratamientos en Hematología (GEM/PETHEMA). *Medicina Clínica*. 2010; 134 (6): 268-78.
116. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2006 Aug; 81 (8):1047-53.
117. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (3): CD003188.
118. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Jul; 35 (7):588-93.
119. Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral Dis*. 2005 Nov; 11(6):365-9.
120. Sanna G, Zampino MG, Pelosi G, Nolè F, Goldhirsch A. Jaw avascular bone necrosis associated with longterm use of bisphosphonates. *Ann Oncol*. 2005 Jul; 16 (7):1207-8.
121. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients treated with bisphosphonates: a retrospective study. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 80-88.
122. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16; 144 (10):753-61. Review. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2006 Aug 1; 145 (3):235.
123. Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2006; 2:7-14.
124. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol*. 2006 Aug; 17 (8):1197-204.
125. Clarke BM, Boyette J, Vural E, Suen JY, Anaissie EJ, Stack BC Jr. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: the UAMS experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Mar; 136(3): 396-400.

126. Kos M, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg*. 2010 Jun; 38(4):255-9.
127. Dannemann C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone*. 2007 Apr; 40(4): 828-34.
128. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int*. 2007 Oct; 18(10):1363-70.
129. Bagán JV, Jiménez Y, Murillo J, Hernández S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol*. 2006 Mar; 42(3):327-9.
130. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist*. 2008 Aug; 13(8): 911-20.
131. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Mar; 105(3): 358-64.
132. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol*. 2008 Sep; 44(9):857-69.
133. Pazianas M, Blumentals WA, Miller PD. Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker. *Osteoporos Int*. 2008 Jun; 19(6):773-9.
134. Yarom N, Elad S. Comment on Pazianas et al.: lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker. *Osteoporos Int*. 2008 Jun; 19(6):849-50; author reply 851.
135. Malden N, Beltes C, Lopes V. Dental extractions and bisphosphonates: the assessment, consent and management, a proposed algorithm. *Br Dent J*. 2009 Jan 24; 206(2):93-8.
136. Bagan JV, Jiménez Y, Hernández S, Murillo J, Díaz JM, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: a comparative study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Dec 1; 14(12):616-9.
137. Salem AM, Zohny SF, Abd ElWahab MM, Hamdy R. Predictive value of osteocalcin and betaCrossLaps in metastatic breast cancer. *Clin Biochem*. 2007 Nov; 40 (1617): 1201-8.

138. Coleman R, Brown J, Terpos E, Lipton A, Smith MR, Cook R, et al. Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: clinical evidence and future directions. *Cancer Treat Rev.* 2008 Nov; 34 (7):629-39.
139. Schwartz HC. Serum CTX testing. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jun; 66 (6):1319-20; author reply 1320.
140. Lee C, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: A prospective clinical study. *Implant Dentistry*, 2010; 19(1): 29-35.
141. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. American Society for Bone and Mineral Research Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jun; 66 (6):1320-1; author reply 1321-2. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Aug; 66 (8):1778.
142. Fantasia JE. Bisphosphonates what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May; 67(5):53-60.
143. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005 Dec; 136(12):1658-68. Review. Erratum in: *J Am Dent Assoc.* 2006 Jan; 137(1):26.
144. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Oct; 104 (4): 473-7.
145. Biasotto M, Chiandussi S, Dore F, Rinaldi A, Rizzardi C, Cavalli F, et al. Clinical aspects and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Acta Odontol Scand.* 2006 Nov; 64(6):348-54.
146. Etminan M, Aminzadeh K, Matthew IR, Brophy JM. Use of oral bisphosphonates and the risk of aseptic osteonecrosis: a nested case-control study. *J Rheumatol.* 2008 Apr; 35(4): 691-5.
147. Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis.* 2009 Jan; 15 (1): 88-92.
148. Watts NB, Marciani RD. Osteonecrosis of the jaw. *South Med J.* 2008 Feb; 101(2):160-5.
149. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol.* 2006 Jun; 7(6):508-14. Review. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2006 Jul; 7(7): 533.
150. Cuevas MV, Martínez I, Fernández M, Zamora M, Álamo O. Osteonecrosis del maxilar en paciente con mieloma múltiple tratado con bisfosfonatos. *Rev Electron Biomed/ Electron J Biomed.* 2006; 3:14-28.

151. Gallego L, Junquera L. Consequence of therapy discontinuation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jan; 47(1):67-8.
152. Del Conte A, Bernardeschi P, La Ferla F, Turrisi G, D'Alessandro M, Montagnani F, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw 32 months after interruption of zoledronate in a patient with multiple myeloma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 May; 68 (5):1179-82.
153. Infante Cossío P, Cabezas Macián A, Pérez Ceballos JL, Palomino Nicas J, Gutiérrez Pérez JL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Jan 1; 13(1): 52-7.
154. Pastor - Zuazaga D, GarateaCrelgo J, MartinoGorbea R, EtayoPérez A, SebastiánLópez C. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Jan 1; 11 (1):76-9.
155. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc*. 2005 Dec; 136 (12):1675-81.
156. Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, et al. Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2006 Nov; 84(4): 343-5.
157. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc*. 2007 Jul; 138(7): 971-7.
158. Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate - associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol*. 2007; 33 (6): 371-82.
159. Badr MS, Oliver RJ. Platelet-rich plasma: an adjunctive treatment modality for bisphosphonate osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jun; 67(6):1357.
160. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Mar; 39 (3):251-5.
161. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol*. 2008 Jul; 35(7):1391-7. Epub 2008 Jun 1. Erratum in: *J Rheumatol*. 2008 Aug; 35 (8):1688. *J Rheumatol*. 2008 Oct; 35(10):2084.
162. Estefanía R, Ponte R, Aguirre JM. Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws: review of the literature before 2005. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Nov 1; 11 (6):456-61.

163. Siddiqi A, Payne AG, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Sep; 108 (3):18.
164. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaws: an ounce of prevention may be worth a pound of cure. *Spec Care Dentist*. 2006 JanFeb; 26(1):8-12.
165. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorken JB. Bisphosphonates in oncology: rising stars or fallen heroes. *Oncologist*. 2009 Feb; 14 (2):181-91.
166. Marx RE, Stern DS. Biopsy principles and techniques. *Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment*. Chicago: Quintessence, 2002. p. 36-8.
167. McLeod NM, Davies BJ, Brennan PA. Management of patients at risk of bisphosphonate osteonecrosis in maxillofacial surgery units in the UK. *Surgeon*. 2009 Feb; 7(1):18-23.
168. Beatrice J. E., John W. H., Jacobsen P. L., Kaltman S., Mariotti A., Migliorati C. A. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. 2008; 139:1674-1677.
169. Marx RE. Uncovering the cause of "phossy jaw" Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files case closed. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Nov; 66 (11): 2356-63.
170. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Mar; 65 (3):415-23.
171. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone*. 2008 May; 42(5):841-7.
172. Flichy-Fernández AJ, Balaguer-Martínez J, Peñarrocha-Diago M, Bagán JV. Bisphosphonates and dental implants: current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Jul 1; 14(7):355-60.
173. Montoya Carralero JM, Parra Mino P, Ramírez Fernández P, Morata Murcia IM, Mompeán Gambín Mdel C, Calvo Guirado JL. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Jan 1; 15(1):65-9.
174. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: Part II: Relative contraindications. *Implant Dent*. 2007 Mar; 16(1):13-23.
175. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Guidotti R, Ripasarti A, Zanzucchi E, et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed*. 2006 Aug; 77(2):109-17.

176. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006 MayJun; 21 (3):349-53.
177. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a singlecentre experience in 303 patients. *Br J Haematol*. 2006 Sep; 134 (6):620-3.
178. Longobardi G, Boniello R, Gasparini G, Pagano I, Pelo S. Surgical therapy for osteonecrotic lesions of the jaws in patients in therapy with bisphosphonates. *J Craniofac Surg*. 2007 Sep; 18 (5):1012-7.
179. Jiménez Soriano Y, Bagan JV. Bisphosphonates, as a new cause of drug-induced jaw osteonecrosis: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005 Jul 1; 10 (2): 88-91.